Aus der Medizinischen Klinik C und Poliklinik der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. H. L. Krüskemper)

Indikationen und Erfolge einer medikamentösen Therapie der Hyperthyreose:

Eine retrospektive Untersuchung

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Angela Petra Paulini

1984

RIJKS
UNIVERSITEIT
LEIDEN

Aus der Medizinischen Klinik C und Poliklinik der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. H. L. Krüskemper)

Indikationen und Erfolge einer medikamentösen Therapie der Hyperthyreose:

Eine retrospektive Untersuchung

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Angela Petra Paulini

1984

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:
Prof. Dr. med. Hopf

Referent
gez.:
Prof. Dr. med. F. A. Horster

Korreferent
gez.:
Prof. Dr. med. Wildmeister

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINFÜHRUNG	4
1.1	Definition	4
1.2	Formen der Hyperthyreose	4
1.2.1	Immunogene Hyperthyreose	4
1.2.2	Autonomes Adenom und nicht-immunogene Hyperthyreose	5
1.2.3	Hyperthyreose bei Entzündungen und Carcinomen der Schilddrüse	5
1.2.4	Struma basedowificata	6
1.2.5	Hyperthyreote "thyreotoxische" Krise	6
1.2.6	Hyperthyreosis factitia	6
1.3	Pathogenese der nicht-immunogenen und immunogenen Hyperthyreose	7
1.4	Diagnose der Hyperthyreose	10
1.5	Therapie der Hyperthyreose	13
1.5.1	Schilddrüsen- bzw. Struma-Operation	13
1.5.2	Radiojodbehandlung	14
1.5.3	Medikamentöse Behandlung	14
2.	FRAGESTELLUNG	16
3.	AUSWAHL DER PATIENTEN FÜR DIESE STUDIE	17
3.1	Altersverteilung	17
3.2	Geschlechtsverteilung	18
4.	ERGEBNISSE	20
4.1	Anamnestische Hinweise	20
4.2	Beschwerdebild	21
4.3	Distanz zwischen Beschwerdebeginn und Diagnose	25
4.4	Symptome der Hyperthyreose	26
4.4.1	Allgemeine Symptome	26
4.4.2	Struma und Exophthalmus	29
4.5	In vitro Parameter	35

4.6	Thyreostatische Therapie	38
4.6.1	Verwendete Thyreostatika	38
4.6.2	Anfangsdosierung	38
4.7	Zusatztherapie mit Schilddrüsenhormonen	43
4.7.1	Häufigkeit der Zusatztherapie	43
4.7.2	Zeitliche Distanz	45
4.7.3	Hormonwerte bei Beginn der Zusatztherapie	45
4.7.4	Keine Schilddrüsenhormon-Verordnung	48
4.8	Therapieverlauf: Parameter	51
4.8.1	Klinische Befunde	51
4.8.2	Schilddrüsenhormonspiegel	54
4.8.3	Thyreostatika und Schilddrüsenhormone	54
4.9	Therapieerfolge	56
4.9.1	Dauer der thyreostatischen Therapie	59
4.9.2	Rezidive	60
4.9.3	Schilddrüsenfunktion bei Ende der thyreostatischen Therapie	64
5.	DISKUSSION	69
6.	ZUSAMMENFASSUNG	86
7.	LITERATURVERZEICHNIS	92

1. EINFÜHRUNG

1.1 Definition

"Hyperthyreose" ist der Oberbegriff für zahlreiche Krankheiten, die durch einen überhöhten Schilddrüsenhormonspiegel gekennzeichnet sind.

1.2 Formen der Hyperthyreose

1.2.1 Immunogene Hyperthyreose

Diese Form der Hyperthyreose wurde erstmals von dem Merseburger Arzt C.A. VON BASEDOW (1799-1854) 1844 beschrieben, weshalb sie auch bis heute unter dem Namen M. Basedow bekannt ist (29, 33).
Der M. Basedow, der im klassischen Bild mit einer Struma und einem Exophthalmus einhergeht, wird als Autoimmunerkrankung vom organspezifischen Typ verstanden, da pathologische Autoantikörper nachweisbar sind (4, 14, 31, 37, 45, 47).
Auch für die Entstehung des Exophthalmus werden autoimmunologische Prozesse verantwortlich gemacht (32, 35), während man von der Theorie eines hypophysären, den Exophthalmus produzierenden Faktors (EPF) Abstand genommen hat (32, 45).
Der M. Basedow stellt den Arzt vor große therapeutische Probleme, da seine Behandlung entsprechend der immunpathologischen Genese nur symptomatisch sein kann und häufig Rezidive auftreten.

1.2.2 Autonomes Adenom und nicht-immunogene Hyperthyreose

Diese auch als "Plummer-disease" (nach H.S. PLUMMER, 1874-1937) (29, 33) bekannte Erkrankung beruht auf einer autonomen Hormonproduktion in einem umschriebenen Bezirk der Schilddrüse ohne hypophysäre Kontrolle.

Man nimmt pathogenetisch einen Zusammenhang mit dem alimentären Jodmangel an, so daß das autonome Adenom als hyperplasiogener Tumor im Sinne einer "fehlgesteuerten Anpassungshyperplasie" gedeutet wird (45).

Die Symptomatik kann ohne Lokal- oder Allgemeinbeschwerden ablaufen, endokrine Augenzeichen werden stets vermißt.
Die Diagnose läßt sich sonographisch und szintigraphisch beweisen. Das Risiko eines autonomen Adenoms liegt in einer Jodkontamination, die eine floride Hyperthyreose provozieren kann, weshalb eine frühe ablative Therapie angestrebt wird (13, 16).
Wenn sich autonome Bezirke über die gesamte Schilddrüse oder Struma verteilen, spricht man von "disseminierter Autonomie" (25, 38, 41).

1.2.3 Hyperthyreose bei Entzündungen und Carcinomen der Schilddrüse

Bei diesen Krankheiten entsteht die Hyperthyreose, die nie mit endokrinen Augensymptomen einhergeht, durch eine zeitlich begrenzte Mehrsekretion - nicht Mehrproduktion - an Schilddrüsenhormonen durch destruktive Prozesse, d.h. Zerstörung von Follikeln bzw. Schilddrüsenläppchen.

1.2.4 Struma basedowificata

Diese auch als "Jod-Basedow" bezeichnete Hyperthyreose wird durch Jod induziert, d.h., bei autonomer Funktion kann durch aktuelle oder permanente Jodzufuhr (z.B. jodhaltige Medikamente oder jodhaltige Röntgenkontrastmittel) eine Hyperthyreose ausgelöst werden.

1.2.5 Hyperthyreote "thyreotoxische" Krise

Diese lebensbedrohliche Ausprägung einer Schilddrüsenüberfunktion kann sowohl beim M. Basedow als auch beim autonomen Adenom durch zusätzliche interkurrente Erkrankungen, Operationen oder Applikation größerer Mengen Jod aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen herbeigeführt werden.

1.2.6 Hyperthyreosis factitia

Diese Veränderung der Schilddrüsenfunktion entsteht durch eine Überdosierung von Schilddrüsenhormonen entweder durch den Arzt oder - häufiger - durch den "Patienten" selbst.
Diese Form bereitet manchmal diagnostische, aber nie therapeutische Schwierigkeiten, da durch Absetzen der Hormonpräparate eine Euthyreose erreicht wird.

1.3 Pathogenese der nicht-immunogenen (disseminierten) und immunogenen (M. Basedow) Hyperthyreose (nach 38)

In diesem Abschnitt soll der ätiopathologische Unterschied zweier Hyperthyreoseformen, nämlich der nicht-immunogenen, z.B. disseminierten Autonomie, und der immunogenen Autonomie, dem M. Basedow, dargestellt werden.
Bestimmte Befunde, wie die fehlende endokrine Ophthalmopathie, fehlender Nachweis schilddrüsenstimulierender Immunglobuline und Antikörper gegen mikrosomale Antigene und Thyreoglobuline, sprechen dafür, daß Autoimmunprozesse keine wesentliche pathogenetische Rolle bei der nicht-immunogenen Hyperthyreose (disseminierte Autonomie, autonomes Adenom) spielen.

1964 wurde erstmals von J.M. MILLER und Mitarbeitern (27), später von H. STUDER und Mitarbeitern (51) das Vorkommen disseminierter autonomer Follikel in einer Reihe von Strumen beschrieben und bestätigt. Immunologische Phänomene fehlen bei diesen Patienten.

H. SCHICHA und D. EMRICH (38) haben versucht, anhand klinischer Befunde und einfach reproduzierbarer Laborparameter Kriterien zu finden, die schon bei der Diagnosestellung eine Unterscheidung in immunogene und nicht-immunogene Hyperthyreose zulassen.
Dabei stellten sie fest, daß sich zwei Drittel der Hyperthyreosen anhand folgender Primärkriterien schon der einen oder anderen Gruppe zuordnen ließen:
das Vorkommen einer endokrinen Ophthalmopathie und zusätzlich nachgewiesener Schilddrüsen-Antikörper (beide werden allgemein als Immunphänomene gedeutet) sprach für eine immunogene Hyperthyreose, das Fehlen beider Parameter für eine nicht-immunogene Hyperthyreose.

Um das fehlende Drittel der Überfunktionen zu unterscheiden, wurden weitere (sekundäre) Kriterien festgelegt.

Sekundärkriterien	wahrscheinlich immunogen (n= 105)	wahrscheinlich nicht-immunogen (n= 121)	"sonstige" Hyperthyreosen (n= 100)
Lebensalter über 50 Jahre	34 %	71 %	46 %
keine Struma palpabel	33 %	9 %	28 %
Strumaknoten palpabel	21 %	55 %	25 %
szintigraphisch kalte Bezirke	10 %	61 %	25 %
Jodkontamination	16 %	82 %	30 %

Tab. 1: Häufigkeiten von Sekundärkriterien zur Unterscheidung zwischen immunogener und nicht-immunogener Hyperthyreose (nach 38).

So zeigten die Patienten ohne Immunphänomene in der primären Unterscheidung signifikant häufiger ein Alter über 50 Jahre, eine noduläre Struma, szintigraphisch kalte Bezirke und anamnestisch eine Jodkontamination

in zeitlichem Zusammenhang mit dem Ausbruch der Hyperthyreose.
Anhand dieser Kriterien wurden sie den nicht-immunogenen Hyperthyreosen zugeordnet.
Auf diese Weise konnten die Autoren ihr Kollektiv in 55 % immunogene und 45 % nicht-immunogene Hyperthyreosen trennen.
Weiterhin bestätigt sich in der zitierten Untersuchung die pathophysiologische Erwartung, daß immunogene Hyperthyreosen eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit aufweisen als nicht-immunogene.
Einen Hinweis auf die Auslösung einer hyperthyreoten Stoffwechsellage bei der nicht-immunogenen Hyperthyreose sehen die Autoren in ihren Ergebnissen zur Jodkontamination.
So fanden sie bei der nicht-immunogenen Form in 82 % der Fälle einen Zusammenhang zwischen dem Ausbruch der Hyperthyreose und einer akzidentell erhöhten Jodzufuhr, bei der immunogenen Form nur in 16 %.

Da die disseminierte Autonomie häufiger in Jodmangelgebieten gefunden wird, deuten SCHICHA und EMRICH diese Schilddrüsenerkrankung als eine Fehladaptation an einen länger bestehenden exogenen oder endogenen Jodmangel.

Normalerweise reduziert der Jodmangel die Hormonproduktion, bei plötzlicher erhöhter Jodzufuhr aber kommt es zu einer Exazerbation einer Hyperthyreose, worin das besondere Risiko dieser Patientengruppe mit autonomer Schilddrüsenfunktion liegt.

1.4 Diagnose der Hyperthyreose

1. Anamnese
   a) Allgemeine Vorgeschichte
      Allgemeinbeschwerden:
      Gewichtsverlust, frequente Verdauung, Schwitzen, Wärmegefühl, Herzklopfen, verminderte Leistungsfähigkeit, Haarverlust, innere Unruhe, Muskelschwäche

   b) Lokale Beschwerden:
      Im Bereich der Schilddrüse:
      Druck-, Stauungs- und Engegefühl, Ziehen, Schmerzen, Luftnot, Schluckbeschwerden

      Im Bereich der Augen:
      Druck, Brennen, Tränen, Verschwommensehen, Lichtempfindlichkeit, Hervortreten der Augen, Lidschwellungen

   c) Vorbehandlung
      Jodhaltige Medikamente oder Kontrastmittel
      Andere Schilddrüsen-unabhängige Medikamente
      Schilddrüsen-spezifische Medikamente

2. Körperliche Untersuchung
   a) Allgemeiner Befund
      Motorische Unruhe, feinschlägiger Tremor, feuchtwarme, samtweiche Haut, Tachykardie oder Tachyarrhythmie, große Blutdruckamplitude

   b) Lokaler Befund
      Im Bereich der Schilddrüse:
      Struma: diffus, ein- oder mehrknotig, weich, fest, derb, verschieblich,

tastbares Schwirren, vergrößerter Halsumfang

Im Bereich der Augen:
Exophthalmus, Lidödeme, Augenmuskellähmungen, Konvergenzschwäche, seltener Lidschlag, Oberlidretraktion

3. Technische Untersuchung
   a) Trijodthyronin im Serum (RIA-T3)
   b) Thyroxin im Serum (RIA-T4)
   c) Radiojodtest
   d) Szintigraphie
   e) Suppressionstest
   f) TRH-Test

Die beiden Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) können mittels Radio-Immuno-Assay (RIA) bestimmt werden.
Da bei der Hyperthyreose der T3-Spiegel im Blut erhöht ist, wird zunächst der T3-RIA skizziert.

a) Trijodthyronin im Serum (RIA-T3)

Nach einer Blockade der Proteinbindung des Trijodthyronin wird ein T3-Antikörper mit radioaktiv markiertem T3 und Patienten-T3 inkubiert: es bildet sich ein Antigen-Antikörper-Komplex. Das nicht-komplexgebundene T3 wird durch ein Absorberharz aufgefangen, sein radioaktiver Anteil ist dem Patienten-T3 äquivalent.
Durch eine Standardkurve kann die effektive T3-Konzentration ermittelt werden.

b) Thyroxin im Serum (RIA-T4)

Die unbekannte Thyroxin-Menge und eine bekannte Menge an radioaktivem Thyroxin reagieren mit einer definierten Menge an Thyroxin-bindendem Globulin (TBG).

Der nicht an Globulin gebundene Anteil an radioaktivem Thyroxin entspricht dem nicht-gebundenen Anteil des Patienten-T4, dessen Gesamtmenge mit einer Eichkurve berechnet werden kann.

c) Radiojodtest (Zweiphasenstudium mit Radiojod)

Durch den Radiojodtest kann die Aufnahme von Jod in die Schilddrüse, sein Einbau in Tyrosin (Jodidphase) und die Synthese und Inkretion der Schilddrüsenhormone (Hormonphase) beurteilt werden.
Nach oraler Applikation einer bekannten Menge Radiojod mißt man in definierten Zeitabständen die Radioaktivität über der Schilddrüse und im Serum.

d) Szintigraphie

Nach Radio-Isotopenapplikation wird durch einen Meßkopf die Radioaktivität über der Schilddrüse gemessen und graphisch dargestellt.
Hierdurch kann Größe, Lage und Form der Schilddrüse, sowie das Ausmaß der Radionuklidspeicherung beurteilt werden.
Hierbei zeigen sich auch Bezirke, die exklusiv, intensiv, schwach oder gar nicht am Jodstoffwechsel teilnehmen (heiße, warme und kalte Bezirke).

e) Suppressionstest

Durch eine Applikation von Schilddrüsenhormonpräparaten kann die Integrität des Regelkreises Hypophysenvorderlappen-Schilddrüse überprüft werden, da die Schilddrüse normalerweise ihre Hormonproduktion und -sekretion als Antwort auf eine medikamentös supprimierte TSH-Sekretion reduziert.
Unter Suppression ist daher die Radionuklidaufnahme geringer als ohne Suppression.

f) TRH-Test

Da das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) die Synthese und Freisetzung des Thyreotropin (TSH) aus dem Hypophysenvorderlappen steuert, wird durch eine Bestimmung des TSH im Serum vor und in einem definierten Zeitabstand nach Applikation von TRH die Integrität des Regelkreises und die thyreotrope Kapazität des Hypophysenvorderlappens repräsentiert.

1.5 Therapie der Hyperthyreose

Zur Therapie der Schilddrüsenüberfunktion stehen drei anerkannte Methoden zur Verfügung:
1. die operative Behandlung
2. die Radiojodbehandlung
3. die thyreostatische Behandlung.

Die Wahl der Therapieform muß auf die Symptome und Befunde eines jeden Patienten abgestimmt werden.
Für jede dieser Methoden gibt es bevorzugte Indikationen.

1.5.1 Schilddrüsen- bzw. Struma-Operation

Sie wird bevorzugt durchgeführt bei großen Strumen nodulärer Ausprägung mit lokalen Kompressionszeichen, Strumen mit szintigraphisch kalten Bezirken, in der Gravidität und bei mehrfachen Rezidiven nach antithyreoidaler Therapie (45).
Zu den Vorteilen der subtotalen Strumaresektion gehören die schnelle Wirksamkeit und die geringe Rezidivquote.

Auf der anderen Seite kann es nach der Operation zu einer permanenten Rekurrenzparese oder zum Hypopara-

thyreoidismus kommen.
Weiterhin ist die Rate an postoperativen Hypothyreosen nicht zu unterschätzen (20).

1.5.2 Radiojodbehandlung

Diese seit 1945 durchgeführte Therapie, bei der Schilddrüsenfollikel durch die Bestrahlung des oral zugeführten 131-Jods zerstört werden, ist hauptsächlich bei Patienten über 40 Jahren ohne oder mit Struma, bei Rezidiven nach anderen Therapieformen oder Kontraindikationen gegen Operation oder medikamentöse Behandlung indiziert.
Nachteilig ist, daß es nach Radiojodtherapie einerseits zu klinisch manifesten Hypothyreosen kommen kann, daß aber andererseits bei einem Teil der Patienten die Überfunktion nicht sicher beseitigt werden kann (20, 42, 50).

1.5.3 Medikamentöse Behandlung

Diese Therapieform gilt als risikoarme, rasche und zuverlässige Behandlung.
Sie muß allerdings über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten oft bis zu vielen Jahren konsequent eingehalten werden.
Indiziert ist sie vorwiegend bei Patienten ohne oder mit kleiner diffuser Struma, bei jugendlichen Patienten, in der Gravidität, zur Vorbereitung von Operation und Radiojodtherapie und im Rahmen der hyperthyreoten Krise.

Nach Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage durch Thyreostatika wird zusätzlich Schilddrüsenhormon substituiert, um eine Hypothyreose zu verhindern und um der

möglichen strumigenen Wirkung der Thyreostatika über eine Aktivierung des Hypophysenvorderlappens entgegenzuwirken.
Nebenwirkungen der Thyreostatika wie Allergien, gastrointestinale Unverträglichkeit und Kopfschmerzen sind selten.
Die gefürchtete Agranulozytose tritt in weniger als 0,2 % der Fälle auf, häufiger eine Leuko- oder Thrombozytopenie (8, 43, 50).
Ein großer Nachteil der Therapie liegt in einer Rezidivhäufigkeit, die mit 40-50 % unabhängig von der Behandlungsdauer angegeben wird (25, 26, 43, 45).
Zur Anwendung kommen heute hauptsächlich die Thionamide Thiamazol und Carbimazol.
Sie sind Jodisationshemmer, da sie die Peroxidase, die Jodid zu Jod oxidiert, hemmen und den Einbau von Jod in Tyrosin bzw. die Synthese von Thyronin aus jodierten Tyrosinmolekülen verhindern.

2. FRAGESTELLUNG

Diese retrospektive Studie sollte bezüglich der Beurteilung von Indikation und Erfolg einer medikamentösen Therapie der Hyperthyreose folgende Fragen klären:

1. Wie lange währte die zeitliche Distanz zwischen Beginn der Beschwerden und definitiver Diagnose einer Hyperthyreose?

2. Welche Beschwerden standen im Vordergrund und können am ehesten die Verdachtsdiagnose einer Hyperthyreose in der Praxis begründen; waren stets bestimmte Beschwerden auffällig und wieviele waren es; ist das initiale Beschwerdebild vom Lebensalter der Patienten abhängig?

3. Welche klinischen Symptome standen im Vordergrund und welche konnten auch als Parameter für die Beurteilung eines Therapieerfolges dienen?

4. Mit welchen Laborparametern waren die klinischen Zeichen einer Remission am engsten korreliert?

5. Gibt es anamnestische oder klinische Hinweise, die eine gewisse Prognose des Verlaufs z.B. bezüglich einer schnelleren oder langwierigeren Remission erlauben, bzw. eine ablative Therapie (Operation oder Radiojodtherapie) frühzeitig indiziert erscheinen lassen?

3. AUSWAHL DER PATIENTEN FÜR DIESE STUDIE

Grundlage der Untersuchung war das Patientengut der Schilddrüsen-Ambulanz der 2. Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf.
Von 1600 Patienten, die sich dort wegen einer Hyperthyreose in Behandlung befanden, wurden diejenigen ausgewählt, die

1. noch in keiner Weise vorbehandelt worden waren,
2. ausschließlich unter der Kontrolle der Schilddrüsen-Ambulanz thyreostatisch behandelt wurden und bei denen
3. die thyreostatische Behandlung wegen einer erreichten Remission beendet werden konnte oder anschließend eine ablative Therapie eingeleitet werden mußte.

Patienten mit autonomen Adenomen als Ursache der Hyperthyreose wurden nicht berücksichtigt.
Durch diese Kriterien ergab sich eine Kollektiv von 117 Patienten, das sind 7,3 % aller wegen Hyperthyreose in Behandlung befindlicher Patienten, die zwischen 1970 und 1980 in der Schilddrüsen-Ambulanz therapiert wurden.

3.1 Altersverteilung

Tabelle 2 zeigt die Anzahl der Patienten in den einzelnen Dezennien, auch als Prozentsatz des Gesamtkollektivs.

Es fällt auf, daß die Altersgruppe der 41-50 jährigen mit 29 Patienten die größte Gruppierung stellt, aber daß mit 61,5 % aller Patienten über 40 Jahren und 36,7 % über 50 Jahren das mittlere und höhere Alter eindeutig bevorzugt ist.

117 Patienten = 100 %

0- 20 Jahre	= 5 Patienten	=	4,3 %
21- 30 Jahre	= 14 Patienten	=	12,0 %
31- 40 Jahre	= 26 Patienten	=	22,2 %
41- 50 Jahre	= 29 Patienten	=	24,8 %
51- 60 Jahre	= 22 Patienten	=	18,8 %
61-100 Jahre	= 21 Patienten	=	17,9 %

Tab. 2: Altersverteilung

3.2 Geschlechtsverteilung

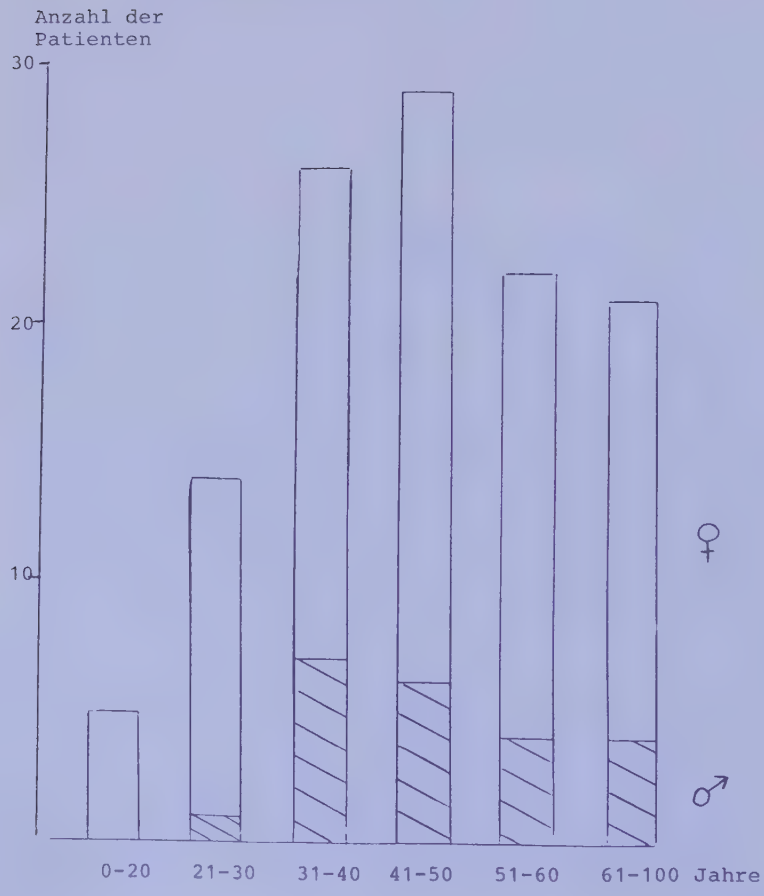
Insgesamt waren von den beobachteten Patienten

95 Frauen = 81,2 % und
22 Männer = 18,8 %

Das Verhältnis war somit 4,3 : 1 zugunsten der Frauen.

Abbildung 1 verdeutlicht die Geschlechtsverteilung in den einzelnen Dezennien, wobei sich in der Gruppe der Patienten unter 20 Jahren nur Frauen befanden und bei den 21-30 jährigen das Verhältnis mit 13 : 1 sehr stark zugunsten der Frauen verschoben war.

Abb. 1 : Geschlechts- und Altersverteilung
in den einzelnen Dezennien



4. ERGEBNISSE

4.1 Anamnestische Hinweise

Hier wurde versucht, aus anamnestischen Angaben Hinweise dafür zu finden, ob die Manifestation der Erkrankung mit bestimmten Faktoren in Zusammenhang zu bringen ist.

Aus Tabelle 3 ist zu ersehen, daß die Mehrzahl der Patienten keinen Manifestationsfaktor angeben kann.

Auffällig ist eine familiäre Belastung mit Schilddrüsenerkrankungen bei 12,8 % der Patienten.

117 Patienten = 100 %

kein Faktor erinnerlich	: 83 Patienten =	70,9 %
familiäre Disposition	: 15 Patienten =	12,8 %
Kontrastmittelexposition	: 12 Patienten =	10,3 %
Partus	: 4 Patienten =	3,4 %
besondere Belastung, z.B. Operation	: 2 Patienten =	1,7 %
Klimakterium	: 1 Patientin =	0,9 %

Tab. 3: Manifestationsfaktor

Ein bemerkenswertes Ergebnis zeigt sich bei Betrachtung der Patientengruppe, bei der eine Jodkontamination in Zusammenhang mit dem Ausbruch der Beschwerden gebracht werden konnte, dies war bei nur 12 Patienten, das sind 10,3 %, der Fall.
Im Gegensatz hierzu wurde bei der schon in der Einleitung erwähnten Untersuchung von SCHICHA und EMRICH "Immunogene und nicht-immunogene Hyperthyreosen" (38) bei Manifestation der immunogenen Hyperthyreose in 16 %

und bei der nicht-immunogenen Form sogar in 82 % eine Jodkontamination beobachtet, allerdings in einem Jodmangelgebiet.

4.2 Beschwerdebild

In diesem Abschnitt werden die Beschwerden aufgeführt, die die Patienten bei der Erst-Untersuchung angaben.

Tabelle 4 zeigt die Auflistung der 12 häufigsten Beschwerden, geordnet nach der Häufigkeit ihrer Nennung.

Beschwerden	Anzahl der Patienten (117 Pat. = 100 %)
1. Schwitzen	75 = 64,1 %
2. Nervosität	73 = 62,4 %
3. Gewichtsverlust	68 = 58,1 %
4. Herzrasen	68 = 58,1 %
5. Wärmeintoleranz	61 = 52,1 %
6. Augenzeichen	37 = 31,6 %
7. Schluckbeschwerden, Engegefühl	23 = 19,7 %
8. Leistungsminderung	19 = 16,2 %
9. Zittern	16 = 13,7 %
10. Dicker Hals	13 = 11,1 %
11. Haarausfall	10 = 8,5 %
12. Schlafstörungen	5 = 4,3 %

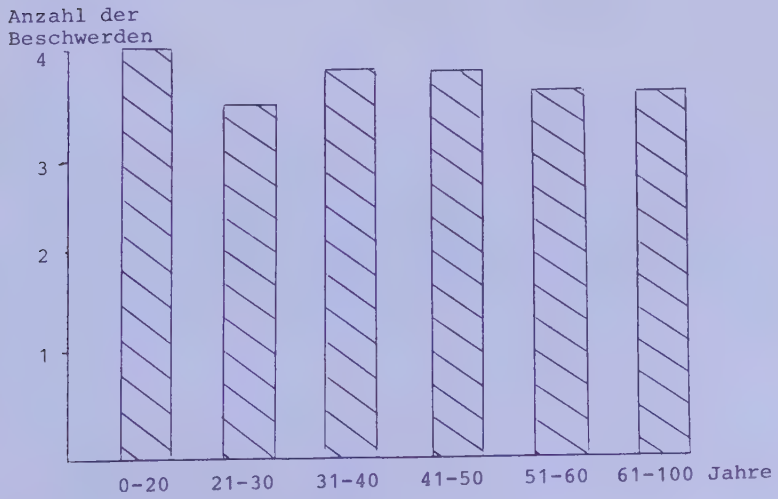
Augenzeichen (Punkt 6): Exophthalmus, Tränen, Fremdkörpergefühl, Brennen, Reiben, Lidschwellung, Lichtempfindlichkeit, Doppelbilder

Tab. 4: Subjektive Beschwerden

Hierbei zeigt sich, daß die fünf Beschwerden:

vermehrtes Schwitzen
Nervosität
Gewichtsverlust
Herzrasen
Wärmeintoleranz
jeweils von über 50 % der Patienten angegeben wurden; auf diese Beschwerden sollte also besonders geachtet werden.
In Tabelle 5a/b ist die Altersverteilung der Beschwerden dargestellt.
Hierbei fällt auf, daß das vermehrte Schwitzen und der Gewichtsverlust hauptsächlich die Patienten zwischen 30 und 60 Jahren belastet, während die Patienten bis 30 Jahre häufig über verstärkte Nervosität klagen.
Allerdings läßt sich zusammenfassend, wie in Abbildung 2 dargestellt, sagen, daß in allen Altersgruppen über mindestens drei Beschwerden geklagt wird, so daß bei Erhebung der Anamnese ein derart kombiniertes Beschwerdebild an eine Hyperthyreose denken lassen sollte.

Abb. 2 : Durchschnittliche Anzahl der Beschwerden in den einzelnen Dezennien



Tab. 5a : Subjektive Beschwerden, Altersverteilung

	0-20 Jahre 5 Pat =100 %	21-30 Jahre 14 Pat =100 %	31-40 Jahre 26 Pat =100 %	41-50 Jahre 29 Pat =100 %	51-60 Jahre 22 Pat =100 %	61-100 Jahre 21 Pat =100 %
1. Schwitzen	60,0 %	50,0 %	76,9 %	62,1 %	72,7 %	52,4 %
2. Nervosität	80,0 %	85,7 %	61,5 %	58,6 %	59,0 %	52,4 %
3. Gewichtsverlust	20,0 %	50,0 %	65,4 %	65,5 %	72,7 %	38,0 %
4. Herzrasen	60,0 %	57,1 %	50,0 %	51,7 %	54,5 %	81,0 %
5. Wärmeintoleranz	40,0 %	35,7 %	53,8 %	55,2 %	63,6 %	47,6 %
6. Augenzeichen	40,0 %	14,3 %	26,9 %	44,8 %	31,8 %	28,6 %
7. Schluckbeschwerden, Engegefühl	20,0 %	35,7 %	15,4 %	10,3 %	18,2 %	28,6 %
8. Leistungsminderung	0 %	7,1 %	15,4 %	24,1 %	18,2 %	14,3 %
9. Zittern	0 %	21,4 %	7,7 %	13,8 %	27,3 %	4,8 %
10. Dicker Hals	0 %	7,1 %	19,2 %	10,3 %	4,5 %	14,3 %
11. Haarausfall	20,0 %	7,1 %	19,2 %	3,4 %	4,5 %	4,8 %
12. Schlafstörungen	0 %	0 %	3,8 %	0 %	13,6 %	4,8 %

Tab. 5b : Subjektive Beschwerden, Altersverteilung

	0-100 Jahre 117 Pat =100 %	0-40 Jahre 45 Pat =100 %	41-100 Jahre 72 Pat =100 %
1. Schwitzen	64,1 %	66,7 %	62,5 %
2. Nervosität	62,4 %	71,1 %	56,9 %
3. Gewichtsverlust	58,1 %	55,6 %	59,7 %
4. Herzrasen	58,1 %	53,3 %	61,1 %
5. Wärmeintoleranz	52,1 %	46,7 %	55,6 %
6. Augenzeichen	31,6 %	24,4 %	36,1 %
7. Schluckbeschwerden, Engegefühl	19,7 %	22,2 %	18,1 %
8. Leistungsminderung	16,2 %	11,1 %	19,4 %
9. Zittern	13,7 %	11,1 %	15,3 %
10. Dicker Hals	11,1 %	13,3 %	9,7 %
11. Haarausfall	8,5 %	15,6 %	4,2 %
12. Schlafstörungen	4,3 %	2,2 %	5,6 %

4.3 Distanz zwischen Beschwerdebeginn und Diagnose

Bei den 117 Patienten besteht eine recht große Variationsbreite in der zeitlichen Distanz zwischen Beginn der Symptomatik und der Erst-Diagnose einer Hyperthyreose, wie Tabelle 6 zeigt.

bis zu 1/2 Jahr	60 Patienten =	51,3 %
bis zu 1 Jahr	16 Patienten =	13,7 %
bis zu 2 Jahren	5 Patienten =	4,3 %
bis zu 3 Jahren	2 Patienten =	1,7 %
bis zu 4 Jahren	4 Patienten =	3,4 %
bis zu 5 Jahren	2 Patienten =	1,7 %
mehr als 5 Jahre	12 Patienten =	10,3 %
nicht erinnerlich	16 Patienten =	13,7 %

Tab. 6: Dauer zwischen Beginn der Symptomatik und Erst-Diagnose

Bei mehr als der Hälfte der Patienten vergeht nur eine Frist bis zu einem halben Jahr.

Da, wie zuvor dargelegt, in der vorwiegenden Zahl der Fälle eine unterschiedliche Kombination der vorherrschenden Beschwerden das Bild bestimmt, ist anzunehmen, daß diese Patienten ihren Beschwerden gegenüber intoleranter waren und deshalb eher auf ärztliche Behandlung drängten.
Auf der anderen Seite steht mit 10,3 % der Patienten eine Gruppe, bei der erst nach mehr als fünf Jahren die richtige Diagnose gestellt wurde.
Wahrscheinlich hat hier das Beschwerdebild in seiner möglichen Vielfalt , besonders -wie noch später gezeigt werden wird- bei Fehlen der augenfälligsten Symptome

Struma und Exophthalmus, die Diagnosestellung erschwert.

4.4 Symptome der Hyperthyreose

4.4.1 Allgemeine Symptome

Im Gegensatz zum subjektiven Beschwerdebild wurde hier versucht, die objektivierbare Symptomatik bei der Eingangsuntersuchung zu beurteilen.
Tabelle 7 zeigt die acht häufigsten Symptome, Tabelle 8 a/b ihre Altersverteilung.

Symptome	Anzahl der Patienten (117 Pat. = 100 %)
1. Tachykardie	99 = 84,6 %
2. Struma	98 = 83,8 %
3. Tremor	91 = 77,8 %
4. Hautqualität	76 = 65,0 %
5. Augenzeichen	30 = 25,6 %
6. RR-Amplitude über 50 mm Hg	9 = 7,7 %
7. Schwirren	5 = 4,3 %
8. Hypermotorik	4 = 3,4 %

Tab. 7: Symptome

Hier sind es besonders vier Symptome, die das Bild bei weit mehr als der Hälfte der Patienten bestimmen:

Tachykardie
Struma
Tremor
Hautqualität (feucht-warme Haut).

Tab. 8a : Symptome, Altersverteilung

	0-20 Jahre 5 Pat =100 %	21-30 Jahre 14 Pat =100 %	31-40 Jahre 26 Pat =100 %	41-50 Jahre 29 Pat =100 %	51-60 Jahre 22 Pat =100 %	61-100 Jahre 21 Pat =100 %
1. Tachykardie	100 %	78,6 %	96,2 %	93,1 %	72,7 %	71,4 %
2. Struma	100 %	92,9 %	92,3 %	79,3 %	72,7 %	81,0 %
3. Tremor	80,0 %	71,4 %	73,1 %	79,3 %	77,3 %	85,7 %
4. Hautqualität	60,0 %	57,1 %	65,4 %	72,4 %	59,0 %	66,7 %
5. Augenzeichen	60,0 %	28,6 %	30,8 %	37,9 %	63,6 %	38,1 %
6. RR-Amplitude über 50 mm Hg	0 %	0 %	0 %	6,9 %	13,6 %	19,0 %
7. Schwirren	0 %	21,4 %	7,7 %	0 %	0 %	0 %
8. Hypermotorik	0 %	7,1 %	7,7 %	0 %	0 %	4,8 %

Tab. 8b : Symptome, Altersverteilung

	0-100 Jahre 117 Pat =100 %	0-40 Jahre 45 Pat =100 %	41-100 Jahre 72 Pat =100 %
1. Tachykardie	84,6 %	91,1 %	80,6 %
2. Struma	83,8 %	93,3 %	77,8 %
3. Tremor	77,8 %	73,3 %	80,6 %
4. Hautqualität	65,0 %	62,2 %	66,7 %
5. Augenzeichen	41,0 %	33,3 %	45,8 %
6. RR-Amplitude über 50 mm Hg	7,7 %	0 %	12,5 %
7. Schwirren	4,3 %	11,1 %	0 %
8. Hypermotorik	3,4 %	6,7 %	1,4 %

4.4.2 Struma und Exophthalmus

Da die Struma und die endokrine Ophthalmopathie in besonderem Maße das klassische Bild des M. Basedow prägen (3, 16, 29, 47), wird auf diese Symptome näher eingegangen.

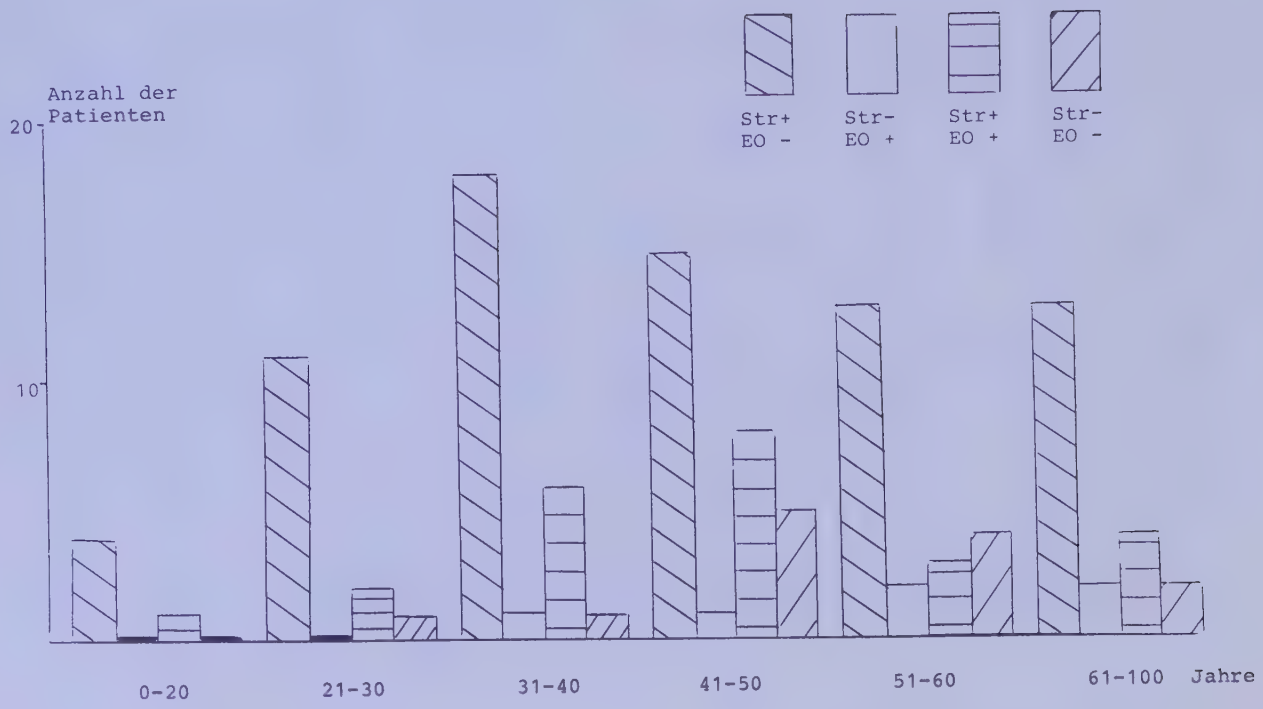
Bei der Unterscheidung in verschiedene Manifestationsformen der Hyperthyreose fanden sich:

Struma ohne endokrine Ophthalmopathie bei 74 Pat.=63,2 %
Struma mit endokriner Ophthalmopathie bei 24 Pat.=20,5 %
Endokrine Ophthalmopathie ohne Struma bei 6 Pat.= 5,1 %
keine Struma, keine Ophthalmopathie bei 13 Pat.=11,1 %

Es fällt also auf, daß eine Struma insgesamt in 83,7 % der Fälle, eine endokrine Ophthalmopathie in 25,6 % ausgeprägt war.
Bemerkenswert ist, daß bei mehr als einem Zehntel der Patienten keines der beiden augenfälligen Symptome vorhanden war.

In Abbildung 3 und Tabelle 9 wurde die oben angeführte Unterscheidung der Manifestationsformen nach ihrem Vorkommen in den einzelnen Dezennien differenziert.
Hierbei erscheint besonders wichtig, daß eine Struma bei den Patienten bis 20 Jahre in allen Fällen bestand, bei den 20-40 jährigen noch in über 90 %, bei den 40-60 jährigen allerdings nur noch in etwa 75 % der Fälle.
Gerade diese letztgenannte Altersgruppe ist es auch, deren Krankheitsbild mit durchschnittlich 17,7 % weitaus häufiger Verläufe ohne Struma und ohne endokrine Ophthalmopathie zeigt als die übrigen Gruppen.
Die endokrine Ophthalmopathie zeigt ein gehäuftes Auftreten eher in höherem Alter, das Maximum liegt hier bei 31 % im fünften Dezennium.
Um die aufgetretenen Strumen genauer zu differenzieren,

Abb. 3 : Anteil der verschiedenen Hyperthyreoseformen an den Hyperthyreosen der einzelnen Dezennien



Tab. 9 : Manifestationsformen der Hyperthyreose, Altersverteilung

	0-20 Jahre 5 Pat =100 %	21-30 Jahre 14 Pat =100 %	31-40 Jahre 26 Pat =100 %	41-50 Jahre 29 Pat =100 %	51-60 Jahre 22 Pat =100 %	61-100 Jahre 21 Pat =100 %
Struma ohne EO	80,0 %	78,6 %	69,2 %	51,7 %	59,1 %	61,9 %
EO ohne Struma	0 %	0 %	3,8 %	3,4 %	9,1 %	9,5 %
Struma und EO	20,0 %	14,3 %	23,1 %	27,6 %	13,6 %	19,0 %
keine Struma, keine EO	0 %	7,1 %	3,8 %	17,2 %	18,2 %	9,5 %

wurde in Tabelle 10 nach diffuser und knotiger Form sowie nach Ausprägungsgrad eingeteilt.
Nur bei den über 60 jährigen Patienten herrschte die knotige Struma vor, wobei aber bei dieser Form in allen Altersgruppen bis auf die Patienten unter 20 Jahren keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede bemerkt wurden.

In der Gradeinteilung (29) herrschte insgesamt die Struma II. Grades vor.
Die altersspezifische Aufsplitterung der Ausprägung der endokrinen Ophthalmopathie (Gradeinteilung nach 49) zeigt im Wesentlichen, daß bei den über 60 jährigen die Grade II bis sogar V vorherrschen (Tabelle 11).
Dies hat eine nicht unwesentliche Bedeutung für die Therapie und ihren Erfolg, da gerade die endokrine Ophthalmopathie das Symptom ist, welches therapeutisch am schwierigsten zu beeinflussen ist, so daß häufig noch eine zusätzliche Behandlung nötig wird (12, 32, 35).

Jedoch auch diese vermag ein Persistieren der Augensymptome nach Beendigung der thyreostatischen Therapie oft nicht zu verhindern (35).
Insgesamt kann zu diesem Abschnitt der Untersuchung gesagt werden, daß durchaus nicht immer eine Struma oder typische Augensymptome die Diagnose "Hyperthyreose" oder "M. Basedow" erleichtern (40, 49).
Besonders wichtig wird dies bei den Patienten höheren Alters, bei denen - wie beschrieben - in durchschnittlich 20-25 % der Fälle keine Struma, in über 15 % zusätzlich keine Augensymptome auftreten.

Tab. 10 : Ausprägung der Struma,
Altersverteilung

	0-20 Jahre 5 Pat =100 %	21-30 Jahre 14 Pat =100 %	31-40 Jahre 26 Pat =100 %	41-50 Jahre 29 Pat =100 %	51-60 Jahre 22 Pat =100 %	61-100 Jahre 21 Pat =100 %
Struma						
diffus	60,0 %	53,8 %	58,3 %	56,5 %	50,0 %	35,3 %
knotig	20,0 %	46,2 %	37,5 %	30,4 %	31,3 %	47,1 %
Grad						
0 - I	0 %	7,7 %	4,2 %	8,7 %	12,5 %	11,8 %
I a	0 %	30,8 %	33,3 %	47,8 %	18,8 %	29,4 %
I b	20,0 %	23,1 %	16,7 %	4,3 %	12,5 %	5,9 %
I - II	0 %	0 %	4,2 %	8,7 %	12,5 %	5,9 %
II	80,0 %	30,8 %	41,7 %	26,1 %	43,8 %	47,1 %
III	0 %	7,7 %	0 %	4,3 %	0 %	0 %

Tab. 11 : Ausprägung der endokrinen Ophthalmopathie,
Altersverteilung

	0-20 Jahre 1 Pat =100 %	21-30 Jahre 2 Pat =100 %	31-40 Jahre 7 Pat =100 %	41-50 Jahre 9 Pat =100 %	51-60 Jahre 5 Pat =100 %	61-100 Jahre 6 Pat =100 %
Grad						
I	0 %	50,0 %	28,6 %	33,3 %	40,0 %	0 %
II	0 %	50,0 %	28,6 %	33,3 %	40,0 %	33,3 %
III	100 %	0 %	28,6 %	33,3 %	0 %	16,7 %
IV	0 %	0 %	14,3 %	0 %	20,0 %	16,7 %
V	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	33,3 %

4.5 In vitro Parameter

Gerade aufgrund der oben beschriebenen Problematik der klinischen Diagnose-Stellung bedarf der Arzt der Unterstützung durch die Labormedizin.

Hier werden in der Praxis als Basisdiagnostik die RIA-T3- und -T4-Werte im Serum bestimmt, um die thyreoidale Stoffwechsellage zu beurteilen (30, 36).

Bei Therapiebeginn waren die T3-Werte bei 5,1 % der Patienten im Normbereich (- 40 Jahre: 200 ng%, - 60 Jahre: 180 ng%, über 60 Jahre: 160 ng% maximal), bei 79,5 % waren sie erwartungsgemäß erhöht, bei den übrigen 15,4 % waren sie nicht verwertbar.
Die T4-Werte lagen bei 25,6 % der Patienten im Normbereich, bei 70,1 % waren sie erhöht.

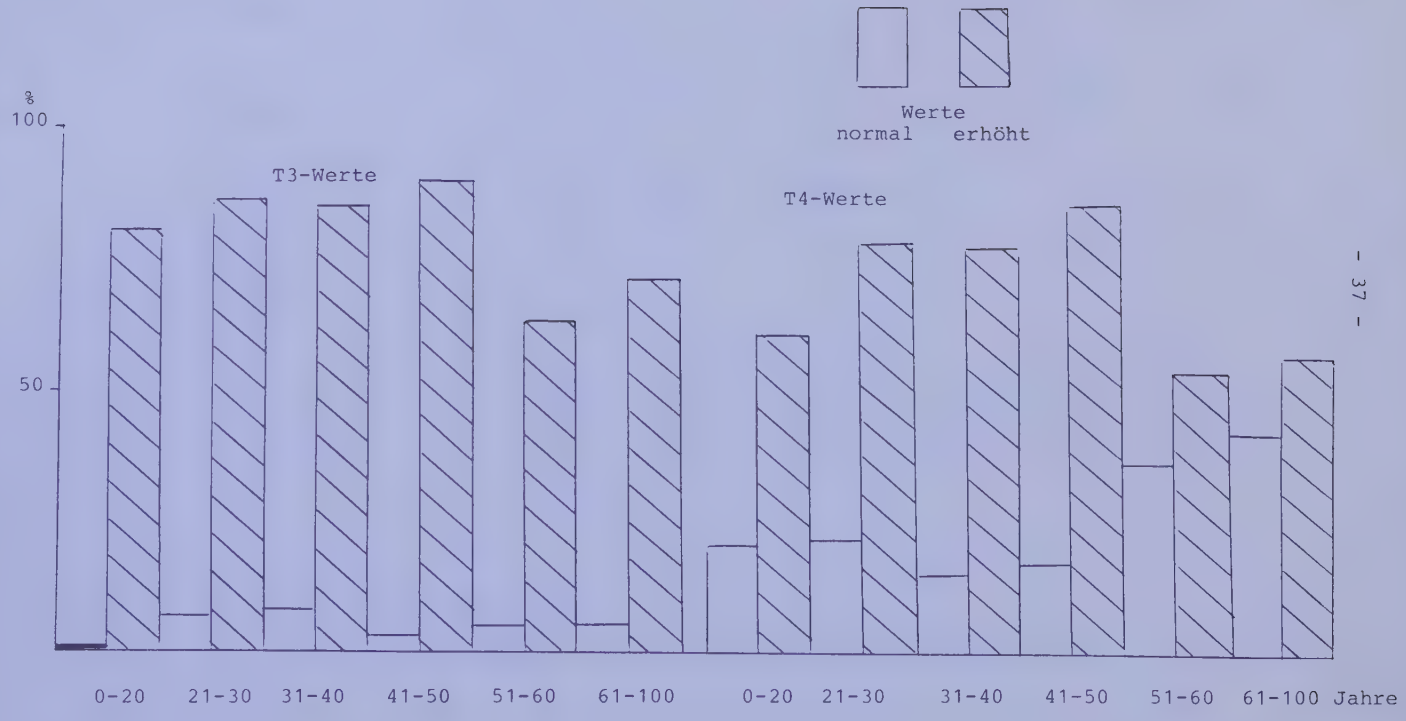
Die Tabelle 12 a/b und Abbildung 4 a/b zeigen die Altersaufsplitterung der T3- und T4-Werte bei Therapiebeginn.

Während eine Erhöhung der T3-Werte bei Therapiebeginn in allen Altersstufen vorlag, war das T4 ab dem 50. Lebensjahr in weniger als 60 % erhöht nachweisbar.
Dieser Befund entspricht der - nur labortechnisch nachzuweisenden - sogenannten T3-Hyperthyreose, die gehäuft in höherem Lebensalter anzutreffen ist (11, 13, 16).

Tab. 12a/b : RIA-T3-Werte und RIA-T4-Werte bei Therapiebeginn, Altersverteilung

	0-20 Jahre 5 Pat =100 %	21-30 Jahre 14 Pat =100 %	31-40 Jahre 26 Pat =100 %	41-50 Jahre 29 Pat =100 %	51-60 Jahre 22 Pat =100 %	61-100 Jahre 21 Pat =100 %
T3-Werte						
normal	0 %	7,1 %	7,7 %	3,4 %	4,5 %	4,8 %
erhöht	80,0 %	85,7 %	84,6 %	89,7 %	63,6 %	71,4 %
T4-Werte						
normal	20,0 %	21,4 %	15,4 %	17,2 %	36,4 %	42,9 %
erhöht	60,0 %	78,6 %	76,9 %	85,8 %	54,5 %	57,1 %

Abb. 4 : T3- und T4-Werte bei Therapiebeginn als prozentualer Anteil der Patienten in den einzelnen Dezennien



4.6 Thyreostatische Therapie

4.6.1 Verwendete Thyreostatika

Bei der medikamentösen Therapie der Hyperthyreose kamen bei diesen Patienten der Schilddrüsen-Ambulanz ausschließlich zwei Substanzen zur Anwendung, die Harnstoffderivate Thiamazol (Favistan°) und Carbimazol (Carbimazol-Henning°, Neo-Morphazole°, Neo-Thyreostat°).

Thiamazol wurde bei 22 Patienten (18,8 %) verwendet, Carbimazol bei 95 Patienten (81,2 %).

Diese Häufigkeiten haben sich im Laufe der letzten Jahre gewandelt (28, 31, 54), sicherlich bedingt durch die bessere Verträglichkeit des Carbimazol, das bei gleicher Wirksamkeit einen weniger depressiven Einfluß auf das Knochenmark zeigen soll, wobei neuerdings eine zu hoch gewählte Initialdosierung des Thiamazol für seine höhere Nebenwirkungsrate verantwortlich gemacht wird (8, 41, 43).

Abbildung 5 und Tabelle 13 zeigen eine Gegenüberstellung der Verwendung beider Wirkstoffe als prozentuale Anteile in den einzelnen Dezennien.

4.6.2 Anfangsdosierung

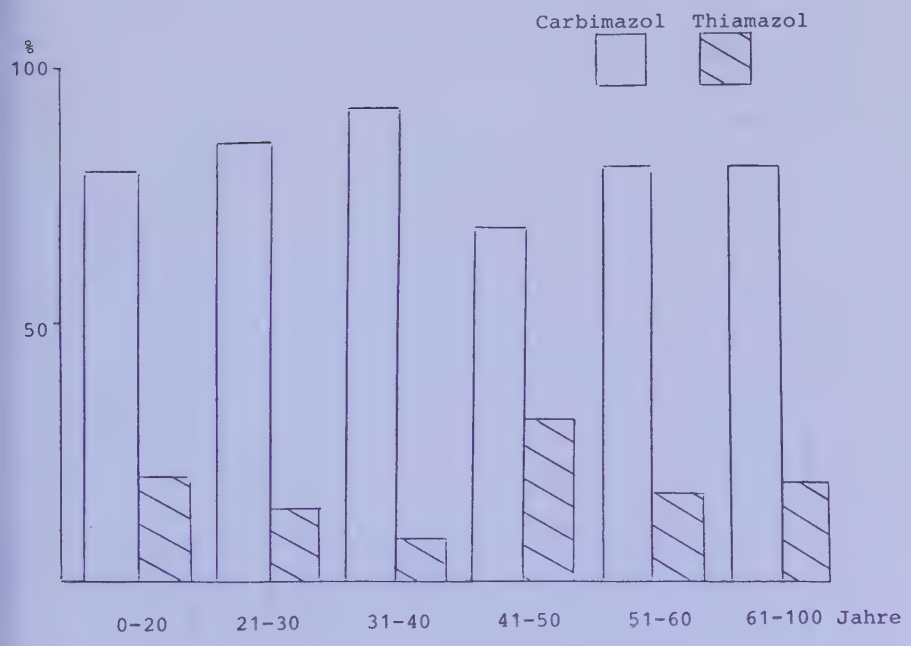
Bei der thyreostatischen Therapie unterscheidet man zwischen Initial- und Dauerbehandlung.
Nach dem Schweregrad der Symptomatik und der Laborwerte beginnt man mit einer Initialdosis, die höher gewählt wird als die Dauerdosis.
Bei Vorliegen einer endokrinen Ophthalmopathie wird vorsichtige Initialdosierung empfohlen (17, 35).

Tab. 13 : Verwendete Thyreostatika,
Altersverteilung

	0-20 Jahre 5 Pat =100 %	21-30 Jahre 14 Pat =100 %	31-40 Jahre 26 Pat =100 %	41-50 Jahre 29 Pat =100 %	51-60 Jahre 22 Pat =100 %	61-100 Jahre 21 Pat =100 %
Carbimazol	80,0 %	85,7 %	92,3 %	69,0 %	81,8 %	81,0 %
Thiamazol	20,0 %	14,3 %	7,7 %	31,0 %	18,2 %	19,0 %

Erfahrungsgemäß liegen die Anfangsdosierungen für Thiamazol und Carbimazol bei 30-60 mg per die (17, 28, 34, 43). Dies bestätigte sich auch bei der Betrachtung des vorliegenden Patientengutes; die Anfangsdosierungen sind aus Tabelle 14 a/b zu entnehmen.
Durchgehend in allen Altersstufen wurden sowohl für Thiamazol als auch für Carbimazol am häufigsten 30 mg per die als Initialdosis gewählt.

Abb. 5 : Prozentuale Anteile von Carbimazol und Thiamazol in den einzelnen Dezennien



Tab. 14a : Anfansdosierungen von Carbimazol,
Altersverteilung

n = 95

	0-20 Jahre	21-30 Jahre	31-40 Jahre	41-50 Jahre	51-60 Jahre	61-100 Jahre
- 10 mg	0 %	2,1 %	2,1 %	0 %	3,2 %	1,1 %
- 20 mg	0 %	4,2 %	3,2 %	7,4 %	5,3 %	7,4 %
- 30 mg	3,2 %	5,3 %	15,8 %	12,6 %	7,4 %	8,4 %
- 40 mg	1,1 %	0 %	3,2 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
mehr	0 %	1,1 %	1,1 %	0 %	2,1 %	0 %
insgesamt	4,2 %	12,6 %	25,3 %	21,1 %	18,9 %	17,9 %

Tab. 14b : Anfangsdosierungen von Thiamazol,
Altersverteilung

n = 22

	0-20 Jahre	21-30 Jahre	31-40 Jahre	41-50 Jahre	51-60 Jahre	61-100 Jahre
- 20 mg	0 %	0 %	0 %	0 %	9,1 %	9,1 %
- 30 mg	4,5 %	4,5 %	9,1 %	31,8 %	4,5 %	9,1 %
- 40 mg	0 %	4,5 %	0 %	4,5 %	4,5 %	0 %
mehr	0 %	0 %	0 %	4,5 %	0 %	0 %
insgesamt	4,5 %	9,0 %	9,1 %	40,9 %	18,2 %	18,2 %

4.7 Zusatztherapie mit Schilddrüsenhormonen

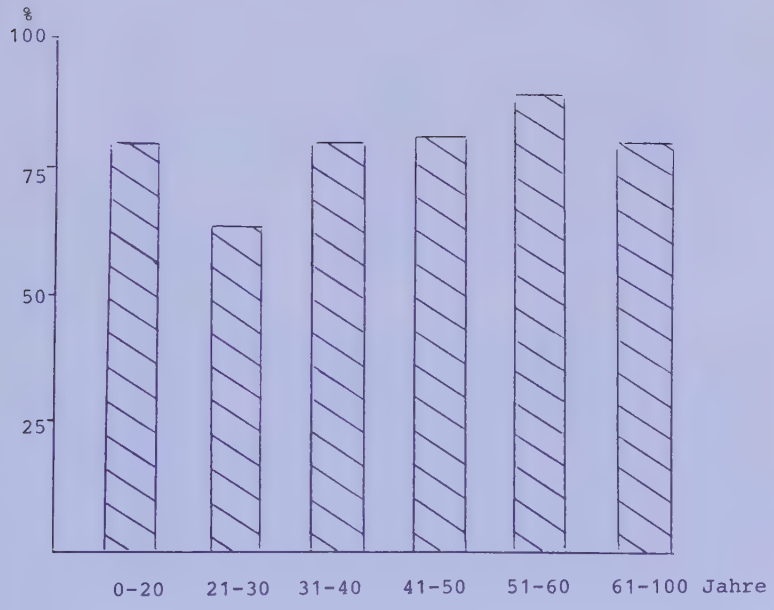
Jede antithyreoidale Behandlung kann durch die Senkung des Hormonspiegels eine strumigene Wirkung haben (5, 8, 16, 43).
Diese Erscheinung und die drohende hypothyreote Stoffwechsellage versucht man durch eine Begleitmedikation mit Schilddrüsenhormonen zu verhindern.
Sie beginnt selten direkt mit der Thyreostatika-Gabe, sondern meistens dann, wenn sich der Hormonspiegel normalisiert.
Auch kann die Medikation nach Beendigung der thyreostatischen Therapie bei Persistenz einer Struma noch beibehalten werden (19).

4.7.1 Häufigkeit der Zusatztherapie

In der beobachteten Patientengruppe wurden 95 Patienten, das sind 81,2 %, zusätzlich mit Schilddrüsenhormonen behandelt.

Dabei wurden die L-Thyroxin-Präparate Euthyrox® und L-Thyroxin-Henning® sowie die Kombination aus L-Thyroxin und L-Trijodthyronin Novothyral® verwendet.
Abbildung 6 zeigt den prozentualen Anteil der Patienten in jeder Altersgruppe, bei dem Schilddrüsenhormone verordnet wurden.
Dabei fällt auf, daß bei den 21-30 jährigen weniger als 80 % aller Patienten Hormone bekamen.

Abb. 6 : Prozentualer Anteil der Patienten in den einzelnen Dezennien, die mit Schilddrüsenhormonen behandelt wurden



4.7.2 Zeitliche Distanz

Hier wurde die schon zuvor beschriebene Variation in der zeitlichen Distanz zwischen Thyreostatika- und Hormon-Gabe untersucht.
Tabelle 15 zeigt die altersspezifisch aufgesplitterten Häufigkeiten.
Die Zusatzmedikation mit Schilddrüsenhormonen wurde begonnen:

Bei 22 Patienten = 23,2 % sofort
bei 27 Patienten = 28,4 % nach 1 Monat
bei 25 Patienten = 26,3 % nach 2 Monaten
bei 12 Patienten = 12,6 % nach 3 Monaten
bei 6 Patienten = 6,3 % nach 4 Monaten
bei 2 Patienten = 2,1 % nach mehr als 4 Monaten.

4.7.3 Hormonwerte bei Beginn der Zusatztherapie

Wie bereits dargestellt, wurden Schilddrüsenhormone zu Beginn der thyreostatischen Therapie, aber auch bei Eintritt der Normalisierung der Hormonwerte verabreicht.

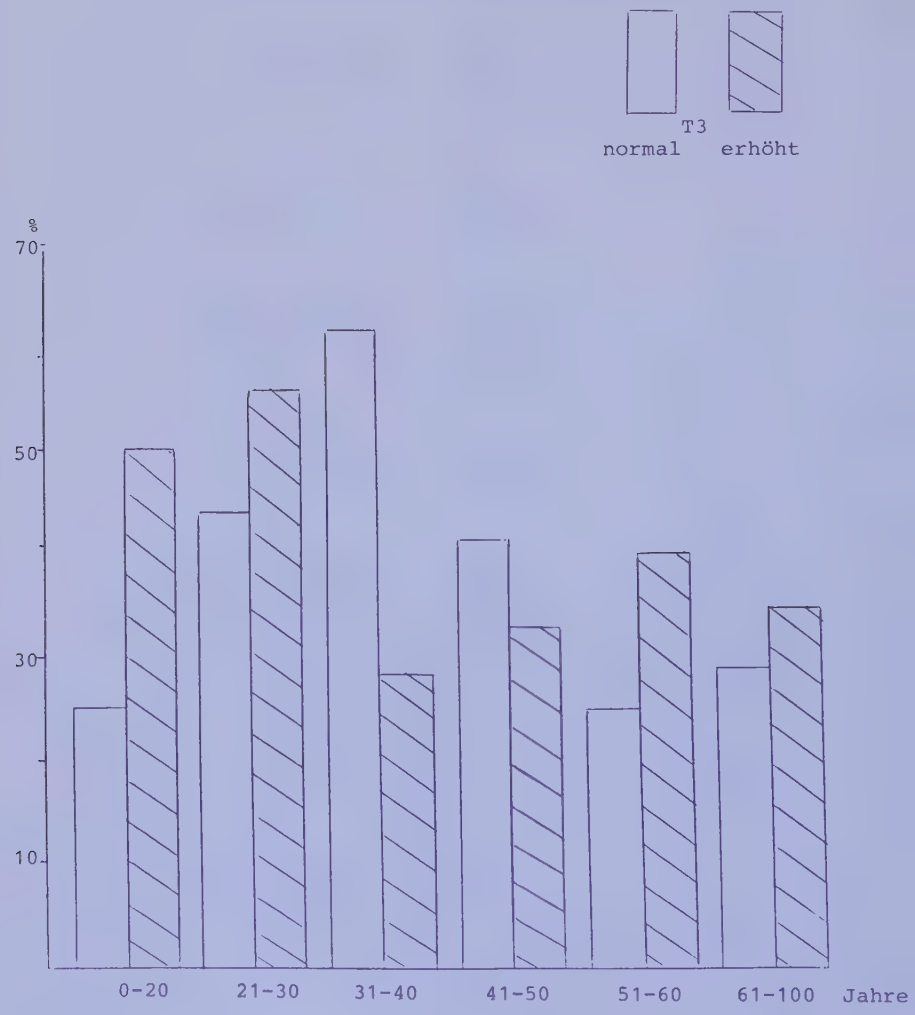
Dies wird deutlich in Abbildung 7, die zeigt, inwieweit die T3-Werte bei Einsatz der Schilddrüsenhormone im Normbereich oder noch erhöht waren.
Es waren insgesamt die T3-Werte bei Beginn der Zusatztherapie:

bei 35 Patienten = 36,8 % erhöht,
bei 38 Patienten = 40,0 % normal.

Tab. 15 : Zeitliche Distanz zwischen Thyreostatika- und Schilddrüsenhormongabe, Altersverteilung

	0-20 Jahre 4 Pat =100 %	21-30 Jahre 9 Pat =100 %	31-40 Jahre 21 Pat =100 %	41-50 Jahre 24 Pat =100 %	51-60 Jahre 20 Pat =100 %	61-100 Jahre 17 Pat =100 %
sofort	0 %	33,3 %	14,3 %	8,3 %	45,0 %	29,4 %
1 Monat	50,0 %	0 %	19,0 %	45,8 %	20,0 %	35,3 %
2 Monate	25,0 %	22,2 %	42,9 %	16,7 %	20,0 %	29,4 %
3 Monate	0 %	33,3 %	14,3 %	8,3 %	15,0 %	0,9 %
4 Monate	25,0 %	0 %	4,8 %	16,7 %	0 %	0 %
später	0 %	11,1 %	4,8 %	4,2 %	0 %	0 %

Abb. 7 : T3-Werte bei erstmaliger Schilddrüsenhormon-Gabe als prozentualer Anteil der Patienten in den einzelnen Dezennien



4.7.4 Keine Schilddrüsenhormon-Verordnung

Da in dieser Untersuchung auffiel, daß mit 18,8 % deutlich mehr Patienten als in früheren Untersuchungen (54) keine Zusatztherapie mit Schilddrüsenhormonen bekamen, wurde diese Gruppe genauer betrachtet.
In der Altersverteilung in Tabelle 16 fällt auf, daß bei den 20-40 jährigen häufiger auf die Gabe von Hormonen verzichtet wurde.
Eine Begründung hierfür konnte in der Betrachtung der T3- und T4-Werte nicht gefunden werden, sie zeigten gegenüber denen der übrigen Patienten keine Abweichungen.

Bei der Darstellung der Manifestationsformen in Tabelle 17a zeigt sich, daß bei 95,4 % der 22 betroffenen Patienten eine Struma zu finden war, in 5 Fällen kombiniert mit einer endokrinen Ophthalmopathie. Nur ein Patient zeigte keines der beiden Symptome.
Beobachtet man retrospektiv den Krankheitsverlauf dieser Patienten (Tabelle 17b), so wurde nur ein Patient länger als 12 Monate thyreostatisch behandelt, bei den übrigen Patienten wurde die Therapie schon in kürzerer Zeit beendet.
Allerdings waren nach dieser Zeit lediglich 41 % der Betroffenen euthyreot, 32 % mußten einer Operation, 27 % einer anschließenden Radiojodtherapie zugeführt werden, um eine definitive Remission zu erreichen.

Tab. 16 : Patienten ohne Zusatztherapie mit Schilddrüsenhormonen, Altersverteilung

	0-20 Jahre 5 Pat =100 %	21-30 Jahre 14 Pat =100 %	31-40 Jahre 26 Pat =100 %	41-50 Jahre 29 Pat =100 %	51-60 Jahre 22 Pat =100 %	61-100 Jahre 21 Pat =100 %
keine Hormongabe	20,0 %	28,6 %	23,1 %	17,2 %	9,1 %	19,0 %

Tab. 17a : Manifestationsformen der Hyperthyreose bei den Patienten, die keine Schilddrüsenhormone bekamen

n = 22

nur Struma, keine EO	16 Patienten	= 72,7 %
nur EO, keine Struma	0 Patienten	= 0 %
EO und Struma	5 Patienten	= 22,7 %
keine EO, keine Struma	1 Patient	= 4,5 %

Tab. 17b : Krankheitsverläufe der Patienten, die keine Schilddrüsenhormone bekamen

n = 22

thyreostatische Therapie		
unter 12 Monaten	21 Patienten	= 95,5 %
über 12 Monate	1 Patient	= 4,5 %
Euthyreose	9 Patienten	= 40,9 %
Strumaresektion	7 Patienten	= 31,8 %
Radiojodtherapie	6 Patienten	= 27,3 %

4.8 Therapieverlauf

Es stellte sich weiterhin die Frage, welche Hinweise im klinischen und laborchemischen Krankheitsverlauf eine Aussage über den Fortschritt der Remission und damit die Möglichkeit eines Absetzens der thyreostatischen Therapie zulassen (1, 2, 6, 7, 18, 26, 44, 53).

Deshalb wurde in dieser Studie versucht, den Krankheitsverlauf und Fortschritt der Therapie anhand des Verhaltens von Gewicht, Pulsfrequenz, T3- und T4-Werten sowie Dosierungen von Thyreostatika und Schilddrüsenhormonen nach Ablauf von 3, 6, 12 und 18 Monaten zu beurteilen.

Es wurde jeweils festgestellt, ob die Parameter anstiegen, konstant blieben oder abfielen.

Die Tabellen 18a-e zeigen das Verhalten der obengenannten Parameter in den einzelnen Dezennien sowie zusammenfassend als prozentualen Anteil des Gesamtkollektivs.

Hierbei muß beachtet werden, daß die Prozentsätze nach den längeren Beobachtungszeiträumen durch das zunehmende Ausscheiden der Patienten, deren thyreostatische Therapie bis zu diesem Zeitpunkt schon beendet war, beeinflußt werden.

4.8.1 Klinische Befunde

Gewicht und Pulsfrequenz

Insgesamt zeigt sich, daß diese beiden klinischen Parameter recht zuverlässig den Therapieverlauf widerspiegeln, besonders deutlich in den ersten 6 bis 12 Monaten der Behandlung (Tabellen 18a/b).
So steigt das Gewicht durchgehend in allen Altersgruppen zunehmend an, wobei allerdings bei längerer Therapie-

Tab. 18a: Verhalten des Gewichts
nach 3, 6, 12 und 18 Monaten

	0-100 Jahre 117 Pat =100 %	0-20 Jahre 5 Pat =100 %	21-30 Jahre 14 Pat =100 %	31-40 Jahre 26 Pat =100 %	41-50 Jahre 29 Pat =100 %	51-60 Jahre 22 Pat =100 %	61-100 Jahre 21 Pat =100 %
3 Monate							
gestiegen	73,5 %	60,0 %	71,4 %	80,8 %	75,9 %	63,6 %	76,2 %
konstant	6,8 %	0 %	14,3 %	3,8 %	10,3 %	4,5 %	4,8 %
gesunken	7,7 %	20,0 %	7,1 %	3,8 %	6,9 %	9,1 %	9,5 %
6 Monate							
gestiegen	35,9 %	20,0 %	21,4 %	26,9 %	53,8 %	45,5 %	33,3 %
konstant	11,1 %	0 %	28,6 %	11,5 %	6,9 %	4,5 %	14,3 %
gesunken	18,8 %	40,0 %	21,4 %	19,2 %	20,7 %	9,1 %	19,0 %
12 Monate							
gestiegen	22,2 %	20,0 %	28,6 %	23,1 %	27,6 %	18,2 %	14,3 %
konstant	6,8 %	20,0 %	0 %	7,7 %	3,4 %	9,1 %	9,5 %
gesunken	9,4 %	0 %	14,3 %	0 %	13,8 %	4,5 %	19,0 %
18 Monate							
gestiegen	6,8 %	20,0 %	0 %	7,7 %	6,9 %	9,1 %	4,8 %
konstant	4,3 %	20,0 %	0 %	3,8 %	6,9 %	0 %	4,8 %
gesunken	6,0 %	0 %	0 %	7,7 %	3,4 %	13,6 %	4,8 %

Tab. 18b : Verhalten der Pulsfrequenz
nach 3, 6, 12 und 18 Monaten

	0-100 Jahre 117 Pat =100 %	0-20 Jahre 5 Pat =100 %	21-30 Jahre 14 Pat =100 %	31-40 Jahre 26 Pat =100 %	41-50 Jahre 29 Pat =100 %	51-60 Jahre 22 Pat =100 %	61-100 Jahre 21 Pat =100 %
3 Monate							
gestiegen	9,4 %	0 %	0 %	7,7 %	0 %	22,7 %	19,0 %
konstant	6,8 %	0 %	7,1 %	3,8 %	13,8 %	4,5 %	4,8 %
gesunken	72,6 %	80,0 %	85,7 %	76,9 %	79,3 %	54,5 %	66,7 %
6 Monate							
gestiegen	17,1 %	20,0 %	28,6 %	19,2 %	17,2 %	13,6 %	9,5 %
konstant	18,8 %	40,0 %	21,4 %	11,5 %	27,6 %	9,1 %	19,0 %
gesunken	30,8 %	0 %	28,6 %	30,8 %	31,0 %	31,8 %	38,1 %
12 Monate							
gestiegen	11,1 %	0 %	0 %	7,7 %	17,2 %	13,6 %	14,3 %
konstant	8,5 %	0 %	7,1 %	3,8 %	13,8 %	9,1 %	9,5 %
gesunken	17,9 %	40,0 %	28,6 %	19,2 %	13,8 %	9,1 %	19,0 %
18 Monate							
gestiegen	6,8 %	0 %	0 %	7,7 %	10,3 %	13,6 %	0 %
konstant	4,3 %	40,0 %	0 %	3,8 %	3,4 %	0 %	4,8 %
gesunken	4,3 %	0 %	0 %	7,7 %	3,4 %	4,5 %	4,8 %

dauer kein deutliches Einpendeln auf ein konstantes Niveau feststellbar ist, sondern eher bei einem Teil der Patienten wieder eine Gewichtsabnahme stattfindet, möglicherweise auf das Normalgewicht.
Diese Entwicklung könnte aber auch durch die Tatsache bedingt sein, daß der Patient mit zunehmender Stoffwechselnormalisierung auch wieder den gleichen Schwankungen unterliegt wie die Normalbevölkerung.

Auch die Pulsfrequenz sinkt zu Beginn deutlich ab, zeigt aber später ebenfalls Schwankungen, die nicht unbedingt mit dem thyreoidalen Stoffwechsel zusammenhängen müssen.

4.8.2 Schilddrüsenhormonspiegel

T3- und T4-Werte

Die Hormonwerte als einfache laborchemische Parameter werden, wie in Tabelle 18c dargestellt, durch die thyreostatische Therapie besonders in den ersten 6 Monaten günstig beeinflußt.
Deutlich wird allerdings, daß besonders die Patienten bis 20 Jahre mit zunehmender Therapiedauer ein schwankendes bis eher gegenläufiges Verhalten zeigen.

Insgesamt aber weisen die Laborwerte ein ähnlich positives Verhalten auf wie die klinischen Parameter, so daß auch sie zur Kontrolle des Therapieerfolges geeignet sind.

4.8.3 Thyreostatika und Schilddrüsenhormone

Aus den zuvor gemachten Anmerkungen zum Verhalten der klinischen und laborchemischen Parameter kann man einen bestimmten Verlauf der Thyreostatika-Dosierungen erwar-

Tab. 18c : Verhalten der T3- und T4-Werte
nach 3, 6, 12 und 18 Monaten

	0-100 Jahre 117 Pat =100 %	0-20 Jahre 5 Pat =100 %	21-30 Jahre 14 Pat =100 %	31-40 Jahre 26 Pat =100 %	41-50 Jahre 29 Pat =100 %	51-60 Jahre 22 Pat =100 %	61-100 Jahre 21 Pat =100 %
3 Monate							
gestiegen	8,5 %	20,0 %	0 %	7,7 %	3,4 %	18,2 %	9,5 %
konstant	2,6 %	0 %	14,3 %	0 %	0 %	4,5 %	0 %
gesunken	77,8 %	60,0 %	78,6 %	80,8 %	89,7 %	59,1 %	81,0 %
6 Monate							
gestiegen	21,4 %	40,0 %	21,4 %	23,1 %	17,2 %	27,3 %	14,3 %
konstant	6,0 %	0 %	0 %	0 %	13,8 %	4,5 %	9,5 %
gesunken	39,3 %	20,0 %	50,0 %	38,5 %	44,8 %	27,3 %	42,9 %
12 Monate							
gestiegen	17,9 %	20,0 %	0 %	26,9 %	20,7 %	18,2 %	14,3 %
konstant	3,4 %	0 %	0 %	0 %	6,9 %	0 %	9,5 %
gesunken	17,9 %	20,0 %	42,9 %	3,8 %	20,7 %	13,6 %	19,0 %
18 Monate							
gestiegen	7,7 %	40,0 %	0 %	3,8 %	10,3 %	9,1 %	4,8 %
konstant	0,9 %	0 %	0 %	0 %	3,4 %	0 %	0 %
gesunken	6,8 %	0 %	0 %	15,4 %	3,4 %	4,5 %	9,5 %

ten.
Tatsächlich zeigt Tabelle 18d, daß durchgehend in allen Altersgruppen mit zunehmender Therapiedauer eine Dosisreduktion beim größten Teil der Patienten möglich war.

Die Ergebnisse bezüglich der Dosierungen der Schilddrüsenhormone (Tabelle 18e) zeigen, daß nach 3 Monaten die Mehrzahl der Patienten eine erstmalige oder gesteigerte Zusatztherapie erhielt, die dann bei weiterer Verlaufsbeobachtung je nach Bedarf des einzelnen Patienten auf eine optimale Dosis eingestellt wurde.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die klinischen und laborchemischen Parameter Gewicht, Pulsfrequenz, T3 und T4 bei den beobachteten Patienten einfache und zuverlässige Parameter einer Remission waren.
Das Gewicht war ansteigend, die Pulsfrequenz sank ab, die Hormonwerte normalisierten sich.
Dieses günstige Verhalten spiegelte sich auch in der dadurch ermöglichten Dosisreduktion der Thyreostatika wider.
Die Zusatztherapie mit Schilddrüsenhormonen wurde entsprechend den vorherigen Ergebnissen eingesetzt und dann auf eine dem individuellen Bedarf des Patienten entsprechende Dosis eingestellt.

4.9 Therapieerfolge

Da die medikamentöse Therapie der Hyperthyreose stets eine symptomatische bleiben muß, wird es schwierig, den günstigsten Zeitpunkt für die Beendigung der thyreostatischen Behandlung zu finden.
Einerseits will man verhindern, daß die Patienten unnötig lange therapiert werden, andererseits versucht man, den pathogenetisch bedingten Rezidivgefahren wirksam zu

Tab. 18d : Verhalten der Thyreostatika-Dosierung
nach 3, 6, 12 und 18 Monaten

	0-100 Jahre 117 Pat =100 %	0-20 Jahre 5 Pat =100 %	21-30 Jahre 14 Pat =100 %	31-40 Jahre 26 Pat =100 %	41-50 Jahre 29 Pat =100 %	51-60 Jahre 22 Pat =100 %	61-100 Jahre 21 Pat =100 %
3 Monate							
gestiegen	6,0 %	20,0 %	14,3 %	3,8 %	0 %	4,5 %	9,5 %
konstant	12,8 %	0 %	28,6 %	19,2 %	0 %	4,5 %	23.8 %
gesunken	70,1 %	60,0 %	78,6 %	69,2 %	75,9 %	72,7 %	57,1 %
6 Monate							
gestiegen	3,4 %	0 %	7,1 %	3,8 %	0 %	4,5 %	4,8 %
konstant	23,1 %	20,0 %	35,7 %	11,5 %	41,4 %	9,1 %	19,0 %
gesunken	40,2 %	40,0 %	28,6 %	46,2 %	34,5 %	45,5 %	42,9 %
12 Monate							
gestiegen	6,0 %	0 %	0 %	7,7 %	10,3 %	9,1 %	0 %
konstant	6,8 %	20,0 %	7,1 %	0 %	10,3 %	0 %	14,3 %
gesunken	25,6 %	20,0 %	35,7 %	23,1 %	27,6 %	18,2 %	28,6 %
18 Monate							
gestiegen	3,4 %	20,0 %	0 %	7,7 %	0 %	0 %	4,8 %
konstant	2,6 %	20,0 %	0 %	3,8 %	3,4 %	0 %	0 %
gesunken	9,4 %	0 %	0 %	7,7 %	13,8 %	13,6 %	9,5 %

Tab. 18e : Verhalten der Schilddrüsenhormon-Dosierung
nach 3, 6, 12 und 18 Monaten

	0-100 Jahre 117 Pat =100 %	0-20 Jahre 5 Pat =100 %	21-30 Jahre 14 Pat =100 %	31-40 Jahre 26 Pat =100 %	41-50 Jahre 29 Pat =100 %	51-60 Jahre 22 Pat =100 %	61-100 Jahre 21 Pat =100 %
3 Monate							
gestiegen	41,9 %	60,0 %	21,4 %	38,5 %	51,7 %	36,4 %	47,6 %
konstant	12,0 %	0 %	14,3 %	7,7 %	6,9 %	13,6 %	23,8 %
gesunken	14,5 %	0 %	21,4 %	19,2 %	6,9 %	18,2 %	14,3 %
6 Monate							
gestiegen	15,4 %	20,0 %	35,7 %	3,8 %	20,7 %	9,1 %	14,3 %
konstant	27,4 %	20,0 %	35,7 %	30,8 %	31,0 %	27,3 %	28,6 %
gesunken	14,5 %	20,0 %	7,1 %	11,5 %	17,2 %	13,6 %	19,0 %
12 Monate							
gestiegen	1,7 %	0 %	0 %	3,8 %	0 %	0 %	4,8 %
konstant	14,5 %	20,0 %	21,4 %	11,5 %	13,8 %	13,6 %	14,3 %
gesunken	17,1 %	20,0 %	14,3 %	11,5 %	31,0 %	9,1 %	14,3 %
18 Monate							
gestiegen	0,9 %	0 %	0 %	3,8 %	0 %	0 %	0 %
konstant	5,1 %	20,0 %	0 %	0 %	6,9 %	4,5 %	9,5 %
gesunken	7,7 %	20,0 %	0 %	11,5 %	10,3 %	4,5 %	4,8 %

begegnen (1, 2, 6, 8, 41, 43, 53).
Daher geht man so vor, daß bei einer etwa dreimonatigen normalen Stoffwechsellage (klinischer Befund und Hormonwerte normal) ein sogenannter Auslaßversuch durchgeführt wird, indem man die Thyreostatika für mindestens vier Wochen absetzt.
Bleiben die Befunde normal, so sistiert die Therapie bis zu einer weiteren Untersuchung etwa drei Monate später (15, 43).

4.9.1 Dauer der thyreostatischen Therapie

Nach diesen Kriterien wurde bei dem vorliegenden Patientenkollektiv die Dauer der Thyreostatika-Therapie überprüft.
Dabei zeigte sich, daß

10 Patienten = 8,5 % bis zu 3 Monaten
32 Patienten = 27,4 % bis zu 6 Monaten
42 Patienten = 35,9 % bis zu 12 Monaten
20 Patienten = 17,1 % bis zu 18 Monaten
13 Patienten = 11,1 % länger als 18 Monate

behandelt wurden.
Bei dem größten Teil also, nämlich 80,4 %, lag die Behandlungsdauer zwischen 3 und 18 Monaten.
Dieses Ergebnis entspricht den allgemeinen Erfahrungen einer Therapiedauer von 1 bis 2 Jahren (8, 25, 43).

Tabelle 19 zeigt die Altersverteilung bei der Therapiedauer, wobei nur bei den Patienten bis 20 Jahre häufiger eine Thyreostatika-Gabe von 18 Monaten und länger nötig wurde. In allen anderen Dezennien lag der Hauptteil der Patienten bei einer Dauer zwischen 3 und 12 Monaten.

Um einen eventuellen Zusammenhang zwischen Vorkommen ei-

ner Struma oder einer endokrinen Ophthalmopathie und der Behandlungsdauer zu finden, wurde in Tabelle 20 die Dauer der thyreostatischen Therapie bei den einzelnen Hyperthyreoseformen untersucht.

Nur die Patienten mit einer Ophthalmopathie ohne Struma zeigten eine deutlich kürzere Behandlungszeit, während bei den Betroffenen ohne Struma und ohne Augenzeichen die Therapie am längsten durchgeführt wurde.

4.9.2 Rezidive

Die thyreostatische Therapie läßt zwar prinzipiell eine Ausheilung der Hyperthyreose zu, ist aber mit einer hohen Rezidivrate belastet, die in der Literatur mit 40-50 % angegeben wird (1, 2, 3, 20, 25, 41, 43).

Bei der vorliegenden Patientengruppe wurde ein Rezidiv dann angenommen, wenn nach einem ersten Auslaßversuch eine thyreostatische Therapie erneut notwendig wurde.

Dies war bei 21,4 % der Patienten erforderlich.

Betroffen waren 6 Männer und 19 Frauen, was einer Geschlechtsrelation von 1 zu 3,2 entspricht;
die Altersverteilung war wie folgt:

3 Patienten bis 20 Jahre
0 Patienten bis 30 Jahre
6 Patienten bis 40 Jahre
6 Patienten bis 50 Jahre
5 Patienten bis 60 Jahre
5 Patienten über 60 Jahre

Betrachtet man die Manifestationsformen der Struma und der endokrinen Ophthalmopathie, so hatten

Tab. 19 : Dauer der thyreostatischen Therapie, Altersverteilung

	0-20 Jahre 5 Pat =100 %	21-30 Jahre 14 Pat =100 %	31-40 Jahre 26 Pat =100 %	41-50 Jahre 29 Pat =100 %	51-60 Jahre 22 Pat =100 %	61-100 Jahre 21 Pat =100 %
bis 3 Monate	20,0 %	14,3 %	11,5 %	0 %	13,6 %	4,8 %
bis 6 Monate	20,0 %	28,6 %	26,9 %	24,1 %	31,8 %	28,6 %
bis 12 Monate	0 %	35,7 %	42,3 %	41,4 %	27,3 %	38,1 %
bis 18 Monate	20,0 %	21,4 %	15,4 %	20,7 %	18,2 %	9,5 %
länger	40,0 %	0 %	3,8 %	13,8 %	9,1 %	19,0 %

Tab. 20 : Dauer der thyreostatischen Therapie bei den einzelnen Hyperthyreoseformen

	nur Struma	nur EO	Struma + EO	keine Struma keine EO
	74 Pat =100 %	6 Pat =100 %	24 Pat =100 %	13 Pat =100 %
bis 3 Monate	6,8 %	33,3 %	12,5 %	0 %
bis 6 Monate	33,8 %	16,7 %	8,3 %	30,8 %
bis 12 Monate	32,4 %	50,0 %	41,7 %	30,8 %
bis 18 Monate	16,2 %	0 %	25,0 %	23,1 %
länger	10,8 %	0 %	12,5 %	15,4 %

3 Patienten eine Struma Grad 0, jeweils 11 Strumen waren als Grad I und II ausgeprägt.

14 der Strumen waren diffus, 8 knotig ausgebildet.

9 Patienten hatten gleichzeitig eine endokrine Ophthalmopathie.

Bei 4 der 25 betroffenen Patienten zeigte sich ein mehrmaliges oder gar häufiges Rezidivieren der hyperthyreoten Stoffwechsellage.

Zur zeitlichen Distanz zwischen Ende der thyreostatischen Therapie und Auftreten des Rezidivs zeigten sich folgende Ergebnisse:

Von den 25 Fällen trat das Rezidiv in

28 % in den ersten 6 Monaten, in
24 % nach bis zu 12 Monaten, in
16 % nach bis zu 18 Monaten, in
4 % nach bis zu 24 Monaten und in
28 % nach mehr als 2 Jahren auf.

Hier differierten die Ergebnisse von anderen Untersuchungen, in denen 60,9 % der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Beendigung der thyreostatischen Therapie ein Rezidiv erlitten (26).

Am Ende der Betreuung durch die Schilddrüsen-Ambulanz konnte bei 13 dieser Patienten doch eine definitive Euthyreose erreicht werden, 7 Patienten mußten operativ und 5 mit Radiojod weiterbehandelt werden.

4.9.3 Schilddrüsenfunktion bei Ende der thyreostatischen Therapie

In diesem Abschnitt sollte abschließend untersucht werden, inwieweit die durchgeführte antithyreoidale Therapie zu einer Euthyreose geführt hatte oder doch noch eine ablative, d. h. operative oder Radiojodtherapie angeschlossen werden mußte.

Die beobachtete Patientengruppe zeigte folgende Ergebnisse:

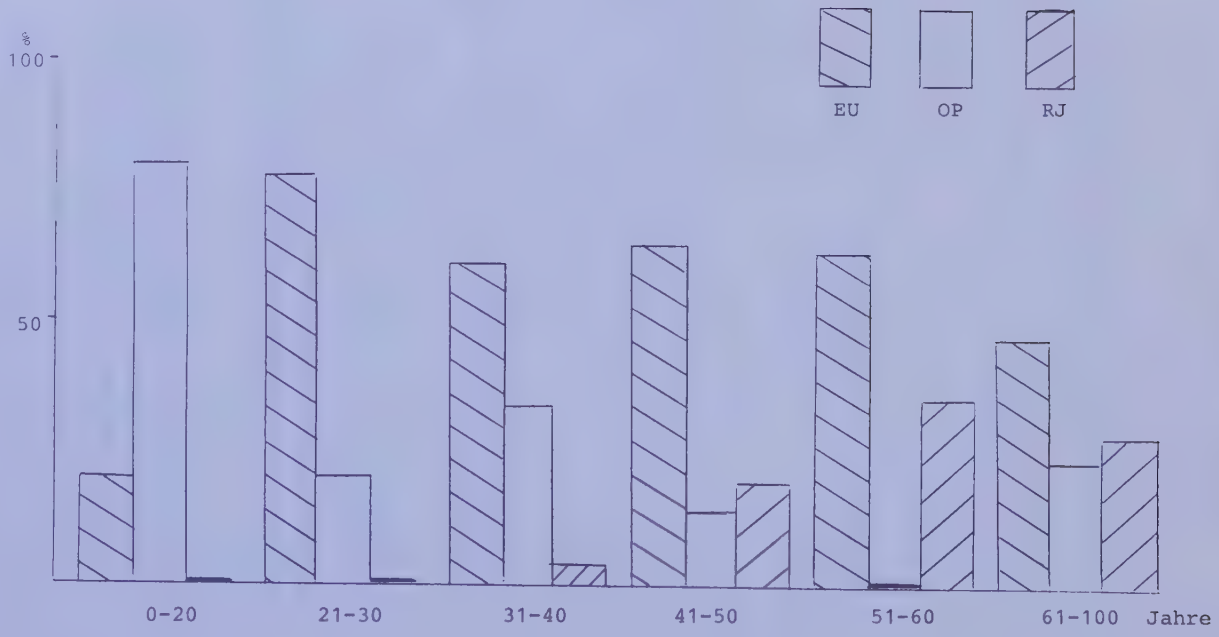
Euthyreose	71 Patienten	= 60,7 %
Operation	25 Patienten	= 21,4 %
Radiojod	21 Patienten	= 17,9 %

Im Gegensatz hierzu waren in einer früheren Untersuchung (54) nur etwa 35 % der Patienten am Ende der Therapie euthyreot.

Abbildung 8 und Tabelle 21 zeigen die altersabhängigen Unterschiede der Therapieergebnisse.
Es fällt auf, daß die Patienten bis 20 Jahre, bei denen auch eine deutlich längere Therapiedauer festgestellt worden war, zu 80 % einer Strumaresektion zugeführt werden mußten.
Die besten Ergebnisse ließen sich bei den Betroffenen zwischen 21 und 60 Jahren erzielen, die in jeweils über 60 % der Fälle eine euthyreote Stoffwechsellage aufwiesen.

Eine Radiojodtherapie wurde bei den Patienten der Schilddrüsen-Ambulanz frühestens nach dem 35. Lebensjahr durchgeführt, was allgemeinen Auffassungen entspricht (16, 31, 50).
Bei dem Versuch der Differenzierung, welche Hyperthyreoseformen ablativen Therapien zugeleitet wurden, zeigt Tabelle 22, daß zur Strumaresektion vorwiegend Patienten

Abb. 8 : Prozentualer Anteil der Patienten in den einzelnen Dezennien, die am Ende der thyreostatischen Therapie euthyreot waren oder einer Operation (OP) oder Radiojodtherapie (RJ) zugeführt werden mußten



Tab. 21 : Therapieergebnisse, Altersverteilung

	0-20 Jahre 5 Pat =100 %	21-30 Jahre 14 Pat =100 %	31-40 Jahre 26 Pat =100 %	41-50 Jahre 29 Pat =100 %	51-60 Jahre 22 Pat =100 %	61-100 Jahre 21 Pat =100 %
Euthyreose	20,0 %	78,6 %	61,5 %	65,5 %	63,6 %	47,6 %
Strumaresektion	80,0 %	21,4 %	34,6 %	13,8 %	0 %	23,8 %
Radiojodtherapie	0 %	0 %	3,8 %	20,7 %	36,4 %	28,6 %

mit Struma ohne Ophthalmopathie (76 %) und solche mit Struma und Ophthalmopathie (24 %) kamen, zur Radiojodtherapie aber prinzipiell alle Formen bei Patienten ab dem 35. Lebensjahr.

Eine Euthyreose konnte durchgehend bei allen Erscheinungsformen der Hyperthyreose erreicht werden, vor allem auch bei den Patienten mit alleiniger Ophthalmopathie oder Ophthalmopathie mit Struma.

Tab. 22 : Therapieergebnisse bei den einzelnen Dezennien
Altersverteilung

	0-20 Jahre 5 Pat =100 %	21-30 Jahre 14 Pat =100 %	31-40 Jahre 26 Pat =100 %	41-50 Jahre 29 Pat =100 %	51-60 Jahre 22 Pat =100 %	61-100 Jahre 21 Pat =100 %
Euthyreose						
nur Struma	0 %	64,3 %	50,0 %	37,9 %	31,8 %	19,0 %
nur EO	0 %	0 %	0 %	3,4 %	9,1 %	4,8 %
Struma + EO	20,0 %	7,1 %	7,7 %	13,8 %	9,1 %	14,3 %
keine Struma,keine EO	0 %	7,1 %	3,8 %	10,3 %	13,6 %	9,5 %
Strumaresektion						
nur Struma	80,0 %	14,3 %	19,2 %	10,3 %	0 %	23,8 %
nur EO	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Struma + EO	0 %	7,1 %	15,4 %	3,4 %	0 %	0 %
keine Struma,keine EO	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Radiojodtherapie						
nur Struma	0 %	0 %	0 %	3,4 %	27,3 %	19,0 %
nur EO	0 %	0 %	3,8 %	0 %	0 %	4,8 %
Struma + EO	0 %	0 %	0 %	10,3 %	4,5 %	4,8 %
keine Struma,keine EO	0 %	0 %	0 %	6,9 %	4,5 %	0 %

5. DISKUSSION

Schilddrüsenpatienten suchen zunächst ihren Hausarzt auf, um ihre Beschwerden zu schildern und eine Diagnose zu erfahren. Die Diagnose fällt leicht, wenn eine Struma tastbar, ein beidseitiger Exophthalmus auffällig oder ein generalisiertes Myxödem ausgeprägt ist.

Viele Schilddrüsenpatienten bieten jedoch derartige Befunde nur diskret oder gar nicht. Besonders die Funktionsstörungen der Schilddrüse, also die Hypothyreose und die verschiedenen Formen der Hyperthyreose werden zunächst verkannt, wenn sogenannte Leit-Symptome fehlen.

Die vorliegende Arbeit sollte deshalb bei einem ausgewählten Kollektiv einer Schilddrüsen-Ambulanz in einer retrospektiven Untersuchung zur Klärung der Frage beitragen, welche Beschwerden und Befunde in der Praxis an eine Hyperthyreose denken lassen sollten, welche technischen Parameter die Verdachtsdiagnose bestätigen und welche körperlichen und technischen Befunde in einfacher Weise eine beginnende und definitive Remission belegen können.

Unter 1600 Hyperthyreose-Patienten wurden 117 ausgewählt, die ausschließlich in der Schilddrüsen-Ambulanz bis zur Remission der Krankheit betreut wurden.

Diese Auswahl gewährte einerseits eine homogene Beurteilung des Verlaufs, entspricht aber andererseits den Bedingungen einer Spezial-Ambulanz in einer Universitätsklinik und nicht denen einer Allgemein- oder Fachpraxis. Deshalb wurde auf eine detaillierte statistische Berechnung mit Standardabweichungen verzichtet, sondern Wert darauf gelegt, die absolute und relative Häufigkeit von Beschwerden und Befunden bei der Erst-Diagnose und bei Verlaufskontrollen hervorzuheben.

Zudem wurden diese Patienten in einer Zeit betreut, in der der sogenannte TRH-Test, d.h. die Bestimmung des hypophysären TSH (Thyreoidea-stimulierendes Hormon) vor und nach Applikation des hypothalamischen Thyreotropin-releasing-Hormons (TRH) noch nicht üblich war; auch dieser Umstand dürfte den in der Praxis geübten Routinemethoden entsprechen.

Es wurden nur Patienten aus dem näheren Umkreis von Düsseldorf berücksichtigt, da diese ohne zeitliche und finanzielle Probleme die Schilddrüsen-Ambulanz in Anspruch nehmen konnten.

Daher fehlen z.B. Patienten aus sogenannten Jodmangelgebieten, die etwa in der Untersuchung von SCHICHA und EMRICH (38) aus Göttingen deutlich vertreten sind.

Die Relation der Geschlechter von Frauen zu Männern wie 4,3 zu 1 entspricht allerdings den vielerorts publizierten Verhältnissen, zusammengefasst bei (29); frühere Studien der Schilddrüsen-Ambulanz der Universität Düsseldorf fanden ein Verhältnis von Frauen zu Männern wie 5,8 zu 1 (54), entsprechend einem durch Zuweisung selektierten und dadurch nicht allgemein repräsentativen Krankengut.

Bei etwa 13 % der Patienten fand sich eine familiäre Disposition zu Schilddrüsenkrankheiten, bei weiteren 10 % konnte eine Exposition gegenüber jodhaltigen Kontrastmitteln bei Röntgenuntersuchungen mit der Manifestation der Hyperthyreose in Zusammenhang gebracht werden; der Manifestationsfaktor "Jodexposition" hat sich allerdings in den letzten Jahren im Rahmen der erweiterten diagnostischen Anwendung von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln und jodhaltigen Medikamenten erheblich angehoben (9, 38, 45).

Bei 5 % der Patienten fanden sich andere Manifestations-

faktoren (z.B. Partus, Menopause), während bei 70 % die diesbezügliche Anamnese leer war.

Erwähnenswert erscheint das Alter der Patienten bei Manifestation der Hyperthyreose: So waren 2/3 der Patienten über 40 Jahre alt und 24 % zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, was Angaben von OBERDISSE (29) von 64 % der Patienten über 40 Jahren entspricht.

Da jüngere Patienten (unter 18 Jahren) oft längere Zeit noch die Ambulanz der Kinderklinik konsultieren, muß die Zahl von 5 Patienten unter 20 Jahren relativiert werden.

Wenn man zu der Frage einer Erst-Diagnose der Hyperthyreose Stellung nehmen will, sollte man betonen, daß Struma und Exophthalmus n i c h t als obligatorische, sogenannte Leit-Symptome dienen können.

Ein Exophthalmus ist ohnedies nur bei der klassischen Basedow'schen Krankheit auffällig, wobei der M. Basedow seinerseits nur eine Form der Hyperthyreose ist, die man stets in weniger als 50 % aller Formen antrifft (17, 20, 29, 41, 45, 47).

Eine Struma wurde allerdings bei mehr als 80 % unserer Patienten nachgewiesen, wobei wiederum zu betonen ist, daß in einer Schilddrüsen-Ambulanz die Struma-Patienten überwiegen und die Schilddrüse besonders sorgfältig untersucht wird.

In diesem Zusammenhang sei auf Tabelle 10 hingewiesen, die zeigt, daß die nur schwer nachweisbare Struma Grad I bei den 20 bis 50 jährigen Patienten zu etwa 50 % nachgewiesen wurde, während die stets auffällige Struma Grad II bzw. III je nach Dezennium in 30 % bis maximal 47 % deutlich war.

Es sind deshalb andere Beschwerden und Symptome, die nicht nur an eine Schilddrüsenkrankheit überhaupt, son-

dern speziell an eine Schilddrüsenüberfunktion denken lassen sollten, besonders wenn sie gemeinsam auftreten.

Hier sei schon als erstes wesentlich erscheinendes Ergebnis dieser Arbeit erwähnt, daß bei j e d e r Hyperthyreose mindestens drei Beschwerden und drei Befunde registriert werden können, die eine spezielle Diagnostik nicht nur rechtfertigen, sondern absolut indizieren (Tabellen 3, 4, 6, 7, Abbildung 2).

Vier Beschwerden sind vorherrschend, wobei jeweils drei immer angegeben wurden: Schwitzen, Nervosität, Gewichtsverlust, Herzklopfen.

Diese Beschwerden sind für die Patienten deshalb so beunruhigend, weil sie ständig auffällig sind, unabhängig von körperlichen Belastungen, Witterungseinflüssen oder Nahrungsaufnahme.
Die Angaben "immer" (Schwitzen), "auch in Ruhe" (Herzklopfen), "bei gutem Appetit" (Gewichtsabnahme) sind typisch für den permanenten Überschuß an Schilddrüsenhormonen und den damit verbundenen Hypermetabolismus (16, 17).

Weitere Beschwerden, wie Leistungsminderung, psychische Labilität, körperliche Schwäche, Haarausfall, frequente Verdauung, müssen meist erfragt werden.

Lokalbeschwerden im Bereich der Schilddrüse und der Augen werden in Abhängigkeit von Größe und Konsistenz der Struma bzw. periorbitalen Veränderungen geklagt.

Diesen typischen Beschwerden entsprechen typische körperliche Befunde, nämlich die Kombination von Tachykardie, Tremor und feucht-warmer Haut, sowie eine in etwa 50 % nur tastbare, bei weiteren 30 % auch sichtbare Struma.

Diese vier Symptome waren in jeweils 65 bis 85 % der

Fälle zu objektivieren.

Fragt man nun nach der zeitlichen Distanz, die zwischen dem subjektiv empfundenen Beginn der Beschwerden und der objektiven Bestätigung einer Diagnose verstrichen ist, so zeigt sich, daß bei mehr als der Hälfte der Patienten die definitive Diagnose in weniger als sechs Monaten gestellt werden konnte.

Die Diagnosestellung wird erleichtert, wenn sich das Bild des klassischen M. Basedow bietet mit seinen beiden Hauptsymptomen Struma und Exophthalmus.

Diese typische Konstellation war nur bei 20 % der Patienten anzutreffen; eine Struma allerdings konnte bei insgesamt mehr als 80 % nachgewiesen werden, eine endokrine Ophthalmopathie bei insgesamt 25 % der Patienten.

Bemerkenswert erscheint hierbei (Tabelle 9), daß das Vorkommen einer Struma mit ansteigendem Alter kontinuierlich abnimmt; so erscheint sie bei den Patienten bis 20 Jahre in 100 %, bei den 20 bis 40 jährigen noch in über 90 %, bei den 40 bis 60 jährigen nur noch in etwa 75 %.

Diese Tatsache weist darauf hin, daß besonders bei den älteren Betroffenen zur Diagnosestellung eine Untersuchung notwendig ist, die verstärkt nach den schon beschriebenen Allgemeinsymptomen Tachykardie, Tremor, typische Hautqualität fahndet.

Eine Stützung erfährt diese These dadurch, daß bei den etwa 10 % vorkommenden Hyperthyreoseformen ohne die beiden augenfälligen Symptome Struma und Exophthalmus die Altersgruppe der 40 bis 60 jährigen mit durchschnittlich 17,5 % deutlich vorherrscht.

Will man Präziseres über die Ausprägung der Strumen sagen, so zeigt sich, daß in allen Altersstufen bis 60 Jahre die diffuse Form häufiger ist. Lediglich die Grup-

pe der über 60 jährigen zeigt mit etwa 47 % ein häufigeres Auftreten der knotigen Struma.

In der Literatur werden dazu Angaben gemacht, nach denen vom 20. bis zum 40. Lebensjahr die diffuse Struma, vom 40. bis 60. Lebensjahr die knotige Struma vorherrscht (29).

Ob aber dieses Ergebnis ein Hinweis auf das Vorliegen einer nicht-immunogenen Hyperthyreose im Sinne von SCHICHA und EMRICH (38) bei diesen Patienten der Schilddrüsen-Ambulanz sein kann, muß in Frage gestellt werden, da die Autoren betonen, solche Patienten seien besonders in Jodmangelgebieten anzutreffen und bemerken: "Wir haben die disseminierte Autonomie als eine Fehladaptation an einen länger bestehenden exogenen oder endogenen Jodmangel gedeutet."

Dieser Jodmangel ist bei den Düsseldorfer Patienten nicht anzunehmen.

War eine endokrine Ophthalmopathie festzustellen, so herrschte insgesamt bei den 30 bis über 60 jährigen eine Ausprägung II. Grades vor, bei den Patienten bis zu 20 Jahren war es eine endokrine Ophthalmopathie III. Grades.

Die Betroffenen über 60 Jahre zeigten als einzige Gruppierung Ophthalmopathien bis Grad V.

Gerade die Ophthalmopathie zeigte sich in dieser Untersuchung - übereinstimmend mit der Literatur (16, 32, 35) - als eine schwer beeinflußbare Krankheit, die häufig die Wiederherstellung der normalen Schilddrüsenfunktion überdauerte und zusätzlich medikamentös oder nuklearmedizinisch behandelt werden mußte.

Da das klinische Bild der Hyperthyreose also häufig keine endgültige Diagnose ermöglicht, diese Arbeit aber

versucht, Hinweise für die Diagnosestellung in der ärztlichen Praxis zu geben, wurden aus der Vielfalt der labortechnischen Untersuchungen lediglich die Bestimmungen der Hormonwerte T3 und T4 berücksichtigt und auf ihre Aussagekraft über die aktuelle Stoffwechsellage überprüft (16, 30, 40).

Hier ist besonders das T3 von Wichtigkeit, da es nur zu etwa 20 % direkt aus der Schilddrüse kommt, zu 80 % aber ubiquitär aus dem L-Thyroxin konvertiert wird.

Das T3 kann somit als repräsentativ für die intrazelluläre und metabolische Aktivität aufgefaßt werden; es steht in direktem Zusammenhang mit den klinischen Symptomen (11, 16, 19, 43).

So zeigten auch die Serumwerte der untersuchten Patienten zu Beginn der Therapie erwartungsgemäß für das T4 in 70,1 %, für das T3 in 79,5 % erhöhte Werte.

Bemerkenswert ist, daß eine Erhöhung der T4-Werte bei den über 50 jährigen Patienten in weniger als 60 % nachzuweisen war, was auf die sogenannte T3-Hyperthyreose hinweist, die in der Literatur als eine in höherem Lebensalter vorkommende, nur labortechnisch zu verifizierende Hyperthyreoseform beschrieben wird (11, 13, 16).

Für die Behandlung der Hyperthyreose kann nicht eine einzige Methode als Therapie der ersten Wahl angegeben werden.

Zwar hat jede der drei aktuellen Methoden - thyreostatische Therapie, Strumaresektion, Radiojodtherapie - ihre bevorzugten Anwendungsgebiete (31, 43, 45), dennoch findet man in der Literatur verschiedene Argumentationen für die Bevorzugung oder die Ablehnung des einen oder anderen Verfahrens.

So bezeichnet SCHULZ übereinstimmend mit anderen Autoren die thyreostatische Therapie als eine "risikoarme, rasch

und zuverlässig wirkende Behandlung", wobei er jedoch auf die Nachteile von möglichen Nebenwirkungen, der Rezidivhäufigkeit und einer möglicherweise entstehenden Hypothyreose hinweist (8, 26, 43).

HÖFER nennt als Therapie der ersten Wahl beim M. Basedow die Gabe von Thyreostatika, da sie nach einer möglichen Remission abgesetzt werden könne und danach der ursprüngliche Zustand einer morphologisch und funktionell normalen Schilddrüse wiederhergestellt sei (10).

Im Gegensatz hierzu stellt PICKARDT fest: "Rezidivhäufigkeit, Möglichkeit gravierender Nebenwirkungen und die Möglichkeit, einen peripheren Schilddrüsenhormonmangel zu induzieren, sprechen unseres Erachtens gegen die medikamentöse Langzeitbehandlung" (31).

Bei der Hyperthyreose vom Typ der disseminierten Autonomie ziehen SCHLEUSENER et al (39) und HÖFER (10) die Radiojodtherapie vor, um möglichst nur die autonom funktionierenden Follikel zu zerstören.

Übereinstimmung herrscht in der Literatur darüber, daß die Therapie der Hyperthyreose als eine symptomatische bezeichnet werden muß (8, 16, 24, 25, 31, 41, 44).

So schreibt SCHULZ (43): "Eine kausale Therapie ist meist nicht möglich. Es gibt heute noch keine Vorstellung darüber, wie bei der Hyperthyreose vom M. Basedow der autoimmunologische und zum Teil autoaggressive Prozeß im Sinne der Heilung beeinflußt werden könnte."

Die thyreostatische Therapie versucht über eine Normalisierung der Hormonkonzentration im Blut die Symptomatik der Hyperthyreose einzudämmen.

Hierzu wurden bei dem untersuchten Patientenkollektiv in der Schilddrüsen-Ambulanz ausschließlich die Harnstoffderivate Thiamazol und Carbimazol als Jodisationshemmer verwandt.

Mit Thiamazol wurden 18,8 % der Patienten behandelt, mit Carbimazol 81,2 %.

Diese Bevorzugung des Carbimazol, die im Gegensatz zur früher häufigeren Thiamazol-Verordnung steht, liegt darin begründet, daß ihm eine geringere Rate an Nebenwirkungen (gastrointestinale Unverträglichkeit, Kopfschmerzen, Granulozytopenie, Agranulozytose) nachgesagt wird (8, 28, 43).

Allerdings gibt es in der Literatur auch Hinweise dafür, daß die höhere Nebenwirkungsrate bei der Behandlung mit Thiamazol durch eine zu hoch gewählte Initialdosierung hervorgerufen wurde.

So spricht PICKARDT (31) von einer initialen Dosierung des Thiamazol mit 60-120 mg per die; SCHLEUSENER weist daraufhin, daß bisher häufig 60-100 mg Thiamazol verordnet wurden und beschreibt übereinstimmend mit HERRMANN die Abhängigkeit der Nebenwirkungen von der Höhe der Dosis (8, 41).

Als Initialtherapie wurde bei den beobachteten Patienten in allen Altersgruppen sowohl für Carbimazol als auch für Thiamazol am häufigsten eine Dosis von 30 mg per die gewählt, was den neueren Erfahrungen entspricht (17, 39, 41, 43).

Betrachtet man die weitere Therapie der Patienten, so fällt auf, daß 81,2 % zusätzlich mit Schilddrüsenhormonen behandelt wurden (Abbildungen 6/7, Tabelle 15).

In der Altersverteilung waren es lediglich die 21 bis 30 jährigen, die in weniger als 80 % neben den Thyreostatika L-Thyroxin-Präparate oder Kombinationen aus L-Thyroxin und L-Trijodthyronin einnahmen.

Bei 90,5 % der Patienten wurde diese Medikation bis zu 3 Monate nach Beginn der thyreostatischen Therapie eingeleitet.

In der Gruppe der 51 bis 60 jährigen war diese Zeitdistanz für alle Patienten zutreffend.

Um die Stoffwechsellage der Betroffenen zu beurteilen, wurden die T3-Werte zu Beginn der Zusatztherapie überprüft, sie waren in 36,8 % noch erhöht, in 40 % normal.

Die zusätzliche Therapie mit Schilddrüsenhormonen wird heute allgemein in der Literatur gefordert, um den strumigenen Effekt der antithyreoidalen Behandlung über die Stimulation des Hypophysenvorderlappens und die Gefahr einer hypothyreoten Stoffwechsellage zu vermeiden (5, 8, 16, 41, 43, 45).

SCHULZ bemerkt hierzu: "Die thyreostatische Behandlung darf nur in den ersten Tagen oder Wochen eine Monotherapie bleiben. Bei Erreichen einer euthyreoten Situation muß zusätzlich Thyroxin substituiert werden." (43)

Er spricht von Hypothyreose mit TSH-Anstieg und Strumawachstum, Pendeln zwischen hyper- und hypothyreotem Zustand und Progredienz einer endokrinen Ophthalmopathie als Folge fehlender, zu später oder unzureichender Substitution mit Schilddrüsenhormonen (43).

So zeigten in dieser Untersuchung die Patienten (18,8 %), die keine Zusatztherapie mit Hormonen erhielten, zwar primär eine kürzere thyreostatische Behandlungsdauer als die Patienten mit kombinierter Therapie, sekundär aber wurden mit 41 % deutlich weniger Euthyreosen als definitives Ergebnis erreicht, mit 32 % bzw. 27 % bestand häufiger die Notwendigkeit einer anschließenden Operations- oder Radiojodbehandlung (Tabellen 16/17).

Die thyreostatische Therapie erlaubt prinzipiell eine Ausheilung der Schilddrüsenerkrankung.

Damit stellt sich die Frage, welche Parameter in der Praxis geeignet sind, um eine Remission und damit die

Möglichkeit des Absetzens der Thyreostatika zu erkennen.

Zur Klärung wurde bei den Patienten dieser Studie das Verhalten des Körpergewichts, der Pulsfrequenz und der T3- und T4-Werte unter der Therapie beobachtet.
Damit verbunden wurden die Veränderungen der Dosierungen von Thyreostatika und Schilddrüsenhormonen betrachtet.

Durch die Einwirkung der Hormone auf zahlreiche Stoffwechselprozesse kommt es bei der Hyperthyreose häufig zu einem Hypermetabolismus, der sich unter anderem in einem Gewichtsverlust trotz guten Appetits und in einer Steigerung der Herztätigkeit äußert (16, 17, 29, 40).

Gerade die beiden Parameter Gewicht und Pulsfrequenz, erwiesen sie sich als zuverlässige Hinweise auf eine Remission, wären in der Praxis zur Verlaufskontrolle gut geeignet, da sie ohne großen Aufwand zu überwachen und festzuhalten sind.

Bei den untersuchten 117 Patienten stieg das Gewicht während der ersten 3 Monate in 73,5 % an, nach 6 Monaten nahm es noch bei 35,9 %, nach 12 Monaten bei 22,2 % der Patienten zu.

Bei Betrachtung der Pulsfrequenz zeigte sich ein gleichsinniges Verhalten.
Sie sank während der ersten 3 Monate nach Therapiebeginn in 72,6 % der Fälle, nach 6 Monaten bei 30,8 % und nach 12 Monaten bei 17,9 % (Tabellen 18a/b).

Somit zeigten sich sowohl das Gewicht als auch die Pulsfrequenz als einfache und zuverlässige Parameter einer verbesserten Stoffwechsellage.

Da die Symptome - wie beschrieben - in Abhängigkeit zum Hormonspiegel stehen, wurden die T3- und T4-Werte in denselben Zeiträumen registriert.

Sie normalisierten sich während der ersten 3 Monate bei

77,8 %, besserten sich weiter nach 6 Monaten bei 39,3 % und nach einem Jahr noch in 17,9 % der Fälle.

Diesen klinischen und labortechnischen Zeichen einer Remission entsprechend konnte die Dosierung der Thyreostatika in 70,1 %, 40,2 % und 25,6 % der Fälle nach 3, 6 und 12 Monaten reduziert werden.

Die Verordnung einsetzender oder steigender Hormondosierungen wurde bei 41,9 % der Patienten während der ersten 3 Monate getroffen, nach 6 Monaten blieb die Hormonmedikation häufiger (27,4 %) konstant und zeigte nach 12 Monaten mit einem Prozentsatz von 17,1 % eher fallende Tendenz (Tabellen 18c-e).

Diese Tendenz kann durch die Notwendigkeit bestimmt sein, die Zusatztherapie mit Schilddrüsenhormonen dem individuellen Bedarf des einzelnen Patienten anzupassen, kann aber auch den mit absteigender Thyreostatikadosierung sinkenden Hormonbedarf ausdrücken, den die Literatur beschreibt (41).

Während den beschriebenen Parametern lediglich eine Funktion für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes in der ärztlichen Praxis zukommt, versucht die Wissenschaft, anhand komplizierterer Verfahren eine Aussage über die Prognose der Hyperthyreose zu machen.

Hierbei stehen für eine kurzfristige Einschätzung der Suppressionstest und die Bestimmung von Thyreoglobulin-Antikörpern und schilddrüsenstimulierenden Immunglobulinen (TSI) im Vordergrund.

Dabei scheinen ein negativer Suppressionstest und ständig nachweisbare Antikörper während und nach thyreostatischer Therapie auf eine Persistenz und wahrscheinliches Rezidivieren der Hyperthyreose hinzuweisen (1, 2, 4, 6, 7, 18, 21, 22, 25, 41, 48, 53).

Um eine Langzeitprognose möglich zu machen, wird die Aussagekraft bestimmter HLA-Typisierungen überprüft.

Das Vorliegen der HLA-Antigene B8 und DR3 am Chromosom 6 könnte einen rezidivierenden Verlauf der Hyperthyreose anzeigen (25, 41, 52).

Allerdings weist die Literatur daraufhin, daß weder die Bestimmung der Antikörper noch der Nachweis bestimmter HLA-Antigene in der momentanen Situation zur klinischen Routinediagnostik zur Verfügung stehen können (4, 31, 41).

Fragt man nun nach den Erfolgen der medikamentösen Hyperthyreosetherapie, so muß das Absetzen der Thyreostatika, also der Eintritt einer Remission, betrachtet werden.

Bei den Patienten der Schilddrüsen-Ambulanz konnten die Thyreostatika in 8,5 % schon nach 3 Monaten abgesetzt werden, in 27,4 % war dies nach spätestens 6 Monaten möglich, in 35,9 % bzw. 17,1 % nach 12 und 18 Monaten. Lediglich 11,1 % der Patienten wurden länger als 18 Monate behandelt.

Das entspricht Patientenzahlen von 71,8 %, die 12 Monate und 88,9 %, die 18 Monate Thyreostatika einnahmen.

Betrachtet man diese Häufigkeiten in Abhängigkeit vom Alter, so benötigten am häufigsten die Patienten unter 20 Jahren eine thyreostatische Therapie über 18 Monate hinaus (Tabelle 19), in allen anderen Dezennien verteilte sich der Hauptteil der Patienten auf einen Zeitraum zwischen 3 und 12 Monaten.

In der Literatur wird für verschiedene Untersuchungen die mittlere Behandlungsdauer mit 12 Monaten angegeben (26, 41, 43, 45).

Zur Frage eines Zusammenhangs zwischen Therapiedauer und Hyperthyreoseform zeigt die Untersuchung, daß bei allen Patienten mit isolierter endokriner Ophthalmopathie die

Thyreostatika-Gabe nach spätestens 12 Monaten beendet wurde.

Dies liegt wahrscheinlich darin begründet, daß die thyreostatische Therapie keinen deutlichen Einfluß auf die Entwicklung der Augensymptome zeigt; zu einer Besserung kommt es nur in etwa der Hälfte der Fälle (31, 32, 35).

Die Patienten mit isolierter Struma benötigten lediglich in 27 % eine Behandlung länger als 12 Monate, diejenigen mit beiden augenfälligen Symptomen fielen zu 37,5 % aus diesem Behandlungszeitraum heraus, jene ohne Struma und ohne Augenzeichen in 38,5 %.

Insgesamt werden die Dauererfolge der medikamentösen Therapie der Hyperthyreose zwischen 30 und 60 % eingeschätzt (8).

Um diese Angabe an dem untersuchten Kollektiv zu überprüfen, wurde die Rezidivhäufigkeit in dieser Gruppe betrachtet.

Allgemein wird sie von SCRIBA, PICKARDT und MENG übereinstimmend mit anderen Autoren mit 40 bis 50 % beziffert und als unabhängig von der Behandlungsdauer bezeichnet (5, 25, 26, 31, 43, 45).

Allerdings zitiert HACKENBERG (6) eine Reihe von Autoren, in deren Untersuchungen sich die Rezidivquoten von 24 bis 83 % erstreckten.

SCHLEUSENER (41) bemerkt über die Rezidive:
"Die Neigung zur raschen Wiederkehr der hyperthyreoten Stoffwechsellage spricht für das unveränderte Andauern des immunologischen Grundprozesses des M. Basedow."

In der vorliegenden Studie wurde ein Rezidiv angenommen, wenn nach Beendigung der thyreostatischen Therapie erneut Hyperthyreosesymptome auftraten und die Verordnung von Thyreostatika wieder nötig machten.

Dies war bei 25 Patienten, das sind 21,4 %, erforderlich.

Betrachtet man die zeitliche Distanz zwischen Beendigung der thyreostatischen Therapie und Auftreten des Rezidivs, so wurde das Rezidiv bei 52 % innerhalb eines Jahres diagnostiziert, bei 20 % innerhalb des zweiten Jahres, und bei 28 % trat ein Rezidiv noch nach einer Zeit von 2 Jahren auf.

SCHULZ (43) sagt dazu, ähnlich wie andere Autoren: "Die meisten Rezidive treten bereits in den ersten 6 Monaten auf, werden aber auch noch später beobachtet." (8, 26, 41, 44).

In demselben Zusammenhang kritisiert er:
"Es gibt keinen Grund, eine optimale thyreostatische Therapie in Kombination mit der Substitution bei guter Verträglichkeit der Medikamente vorzeitig abzubrechen oder dem Patienten eine gewünschte Verlängerung der Behandlung über das erste Jahr hinaus zu verweigern." (43)

Dem widerspricht die Untersuchung von MENG (26), der die Unabhängigkeit der Rezidivhäufigkeit von der Behandlungsdauer betont und in einer längeren Therapie keine Vorteile sieht.

Von den in dieser Studie betroffenen 6 Männern und 19 Frauen (24 bzw. 76 %) waren 9 Patienten (36 %) unter 40 Jahren, die übrigen 15, also 64 %, darüber.

14 Patienten (56 %) hatten eine diffuse, 8 (32 %) eine knotige Struma, von denen 3 dem Ausprägungsgrad 0, 11 (44 %) dem Grad I und ebenfalls 11 (44 %) dem Grad II zugeordnet wurden.

Bei 36 % der Patienten wurde gleichzeitig eine endokrine Ophthalmopathie festgestellt.

In einer früheren Studie von SCHUMM et al. (44) befanden sich in einer Gruppe von Rezidivhyperthyreosen etwa 84 %

Frauen und 16 % Männer, die ebenfalls häufiger eine diffuse als eine knotige Struma zeigten.

Mit einer Differenz von etwa 5 % hatten die Betroffenen eine eher kleine (Halsumfang von 30 bis 36 cm) als große Struma.

Dieser und der vorliegenden Arbeit widerspricht MENG mit seinen Erfahrungen, daß große, knotige Strumen eher zu Rezidiven neigen (26).

Als definitives Ergebnis der Behandlung durch die Schilddrüsen-Ambulanz konnte noch bei 52 % der Rezidivhyperthyreosen eine spätere Euthyreose erreicht werden, 28 % wurden der Strumaresektion und 20 % einer Radiojodtherapie zugeführt.

Hier differiert SCHULZ mit seiner Meinung, indem er schreibt, es habe sich als zweckmäßig erwiesen, Patienten mit einer Rezidivhyperthyreose dem Chirurgen zuzuweisen oder eine Radiojodresektion durchführen zu lassen, da diese Behandlungsformen einen guten Wirkungsgrad hätten und erneute Rezidive selten aufträten (43).

Hierin wird er von SCHLEUSENER unterstützt (41).

Insgesamt ergab die Betrachtung der Schilddrüsenfunktion der Hyperthyreose-Patienten am Ende ihrer Betreuung durch die Schilddrüsen-Ambulanz folgende Ergebnisse: Bei 60,7 % der Patienten wurde eine Euthyreose erreicht, wobei keine Abhängigkeit von einer bestimmten Hyperthyreoseform festgestellt werden konnte; in der Altersdifferenzierung allerdings liegen die über 60 jährigen mit 47,6 % und die Patienten unter 20 Jahren mit lediglich 20 % deutlich unter dem Durchschnitt der 21 bis 60 jährigen, bei denen eine Euthyreose in fast 70 % eintrat (Tabellen 21/22).

Einer Strumaresektion wurden 21,4 % der Patienten zuge-

führt, vorherrschend solche unter 40 Jahren mit alleiniger Struma oder Struma kombiniert mit Augenzeichen.

Die Patienten (etwa 18 %), bei denen eine Radiojodbehandlung angeschlossen wurde, hatten alle ein Alter über 35 Jahre und zeigten prinzipiell alle Hyperthyreoseformen, wobei die 50 bis über 60 jährigen mit alleiniger Struma am häufigsten zu finden waren.

Insgesamt also liegen die Ergebnisse, die in der Schilddrüsen-Ambulanz erzielt werden konnten, deutlich im oberen Bereich der mit 30 bis 60 % bezifferten Dauererfolge der thyreostatischen Therapie, die in der Literatur angegeben werden (8).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Diese Arbeit beschäftigte sich mit der Frage nach den Indikationen und Erfolgen einer medikamentösen Therapie der Hyperthyreose im Hinblick auf die Behandlung in der ärztlichen Praxis.

Untersucht wurde das Patientengut der Schilddrüsen-Ambulanz der Universität Düsseldorf.

Hieraus wurde ein Kollektiv von 117 Patienten ausgewählt, die sich in der Zeit von 1970 bis 1980 wegen einer Hyperthyreose ausschließlich in der Behandlung der Schilddrüsen-Ambulanz befanden.

Von diesen Patienten waren 61,5 % über 40 Jahre alt, 24 % befanden sich zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

Es waren 81,2 % Frauen und 18,8 % Männer betroffen, was einer Relation von 4,3 zu 1 entspricht.

29,1 % der Patienten konnten einen Faktor angeben, der mit dem Beginn der Hyperthyreosesymptome in Zusammenhang stand:
Bei 12,8 % fand sich eine familiäre Disposition, bei 10,3 % eine Kontrastmittelexposition und bei 6 % andere Faktoren wie Partus, Menopause, besondere Belastungen.

Bei der Erst-Untersuchung klagten die Patienten insgesamt über zwölf verschiedene Beschwerden.
Mit deutlich dominanter Häufigkeit, nämlich jeweils in über 50 %, wurden die fünf Beschwerden Vermehrtes Schwitzen, Nervosität, Gewichtsverlust, Herzklopfen und Wärmeintoleranz genannt, wobei die verstärkte Nervosität eher die jüngeren Patienten beeinträchtigte, das Schwitzen und der Gewichtsverlust vermehrt diejenigen zwischen 30 und 60 Jahren.

Auffällig war jedoch, daß durchgehend in allen Alters-

stufen über mindestens drei dieser Beschwerden geklagt wurde.

Diesen subjektiven Beschwerden der Patienten standen vorwiegend acht Symptome gegenüber, die bei der Diagnosestellung objektiviert werden konnten.

Auch hier beherrschten vier Symptome bei mehr als 50 % der Patienten den körperlichen Befund:
Tachykardie, Struma, Tremor und die typische Hautqualität mit feucht-warmer Haut.

So konnte bei 51,3 % der Betroffenen die definitive Diagnose innerhalb eines halben Jahres nach Beginn der Beschwerden gestellt werden.

Da zwei augenfällige Symptome der Hyperthyreose die Struma und der Exophthalmus sein können, wurde auf diese Erscheinungsbilder näher eingegangen.

Der endokrinen Ophthalmopathie wurden dabei die Zeichen Exophthalmus, Tränen der Augen, Fremdkörpergefühl, Lidödem, Lichtempfindlichkeit, Doppelbilder etc. zugeordnet.

Eine Struma zeigten insgesamt über 80 % der Patienten, eine endokrine Ophthalmopathie etwa 25 %, wobei kombinierte, isolierte und Formen ohne beide Symptome auftraten.

Hierbei war augenfällig, daß bei den Patienten zwischen 40 und 60 Jahren besonders häufig, nämlich in 17,7 %, weder eine Struma noch eine Ophthalmopathie festgestellt werden konnten.

Die Struma, am häufigsten die II. Grades, war bei den Patienten unter 20 Jahren in 100 %, bei den 20 bis 40 jährigen in über 90 % und bei den 40 bis 60 jährigen in etwa 75 % ausgeprägt.

Bis zum 60. Lebensjahr war es häufiger eine diffuse Struma, bei den älteren Patienten herrschte deutlich die kno-

tige Form vor.

Die endokrine Ophthalmopathie trat bei den jüngeren Patienten am häufigsten in der Ausprägung III. Grades auf, bei den 30 bis 60 jährigen II. Grades, und die Patienten über 60 Jahre zeigten sogar Ophthalmopathien bis Grad V.

Bei der Suche nach labortechnischen Hilfsmitteln für die Diagnosestellung in der Praxis zeigten die Trijodthyronin-Werte erwartungsgemäß bei fast 80 % der Patienten durchgehend in allen Altersgruppen eine Erhöhung, das Thyroxin in 70,1 %, insbesondere bei den Patienten vor dem 50. Lebensjahr.

Um der Hyperthyreose mit ihren belastenden Symptomen entgegenzuwirken, wurde in der Schilddrüsen-Ambulanz eine thyreostatische Therapie eingeleitet, wobei ausschließlich die beiden Harnstoffderivate Thiamazol und Carbimazol verwendet wurden.

Thiamazol erhielten 18,8 %, Carbimazol 81,2 % der Patienten, wobei für beide Medikamente in allen Altersstufen eine Initialdosierung von 30 mg per die als ausreichend betrachtet wurde.

Zur Vermeidung der strumigenen Wirkung der Thyreostatika und um der Gefahr einer hypothyreoten Stoffwechsellage auszuweichen, wurden 81,2 % der Patienten zusätzlich mit Schilddrüsenhormonen behandelt. Es wurden L-Thyroxin-Präparate und Kombinationen aus L-Thyroxin und L-Trijodthyronin verwendet.

Eingeleitet wurde die Medikation bei über 90 % der Fälle in einer Frist bis zu drei Monaten nach Beginn der thyreostatischen Therapie; zu diesem Zeitpunkt zeigten die T3-Werte als Parameter für die Beurteilung der Stoffwechsellage in 40 % einen normalen Spiegel, in 36,8 % einen noch erhöhten.

Bei den knapp 20 % Patienten, die keine Hormonmedikation erhielten, konnte retrospektiv lediglich festgestellt werden, daß sie zwar primär eine kürzere thyreostatische Behandlungszeit aufwiesen, dann aber mit etwa 40 % deutlich weniger definitive Euthyreosen erreichten und mit 32 bzw. 27 % häufiger strumektomiert oder mit Radiojod nachbehandelt werden mußten als die Patienten mit kombinierter Therapie.

Zur Beobachtung des Therapieverlaufs konnten als klinische zuverlässige Parameter das Körpergewicht und die Pulsfrequenz, als labortechnische Hinweise auf eine Remission die Hormonwerte T3 und T4 herausgearbeitet werden.

So nahm das Gewicht besonders während der ersten drei Monate der Behandlung mit 73,5 %, aber mit absteigenden Prozentzahlen insgesamt über einen Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten deutlich zu.

Ähnliches zeigte sich für das Verhalten der Pulsfrequenz, sie sank in drei Monaten zu 72,6 % ab, während der folgenden Monate etwas weniger deutlich.

Bei den Hormonwerten T3 und T4 wurde eine Normalisierung ebenfalls über ein Jahr hinaus beobachtet, während der ersten drei Monate in 77,8 %.

Die - anhand dieser klinischen und labortechnischen Parameter überprüfte - Normalisierung der hyperthyreoten Stoffwechsellage ermöglichte eine Reduzierung der Thyreostatika-Dosierungen in etwa 70, 40 und 25 % nach drei, sechs und zwölf Monaten Behandlung.

Die Verordnung von Schilddrüsenhormonen wurde bei fast 42 % der Patienten in einem Zeitraum von drei Monaten angesetzt und dann entsprechend dem individuellen Bedarf bei etwa 27 % nach sechs Monaten konstant gehalten und bei ca. 17 % nach zwölf Monaten wieder gesenkt.

Bei der Beurteilung der Erfolge dieser thyreostatischen Therapie wurde festgestellt, daß eine Beendigung der antithyreoidalen Medikation bei 71,8 % der Patienten innerhalb von zwölf Monaten, bei insgesamt 88,9 % innerhalb von achtzehn Monaten möglich war.

Lediglich etwa ein Zehntel der Betroffenen wurde länger als achtzehn Monate behandelt.

Besonders häufig waren dies die Patienten unter 20 Jahren; 40 % von ihnen nahmen über achtzehn Monate Thyreostatika ein, die Patienten der übrigen Dezennien taten dies vorwiegend über einen Zeitraum von drei bis zwölf Monaten.

Die Betrachtung der Abhängigkeit der Therapiedauer von der Hyperthyreoseform ergab, daß die Patienten mit isolierter Struma seltener (27 %) länger als zwölf Monate Thyreostatika bekamen als die Patienten mit Struma und Ophthalmopathie (37,5 %) oder diejenigen ohne beide Symptome (38,5 %).

Die Gruppierung der Patienten mit isolierter endokriner Ophthalmopathie zeigte ein gesondertes Verhalten, da hier in allen Fällen die Thyreostatika innerhalb eines Jahres abgesetzt wurden.

Neben der Dauer der Therapie machte auch die Zahl der Rezidive eine Aussage über den Erfolg der thyreostatischen Behandlung.

Eine erneute Applikation von Thyreostatika mußte bei 21,4 % der Patienten durchgeführt werden.

Es waren 6 Männer und 19 Frauen, 36 % in einem Alter unter, 64 % über 40 Jahren.
14 der Betroffenen hatten eine diffuse, 8 eine knotige Struma, jeweils 11 in einer Ausprägung Grad I und II, Grad O zeigte sich dreimal.

Etwas mehr als ein Drittel der Patienten wies gleichzeitig eine Ophthalmopathie auf.

Die Rezidive traten zu 52 % innerhalb eines Jahres auf, insgesamt 72 % waren es innerhalb von zwei Jahren und 28 % wurden noch nach zwei Jahren festgestellt.

Bei diesen Patienten konnte allerdings während der weiteren Behandlung durch die Schilddrüsen-Ambulanz noch in 52 % eine Euthyreose erreicht werden, knapp 30 % wurden der Strumaresektion und 20 % der Radiojodtherapie zugewiesen.

Insgesamt war die Schilddrüsenfunktion der 117 untersuchten Patienten am Ende ihrer Betreuung in 60,7 % euthyreot.

Hierbei zeigten die Dezennien der 21 bis 60 jährigen sogar ein Mittel von 67,3 %, das aber sowohl von den jüngeren als auch den älteren Patienten deutlich unterschritten wurde.

Die Euthyreose konnte bei allen beschriebenen Hyperthyreoseformen erreicht werden.

Einer ablativen Strumaresektion mußten etwa 20 % der Patienten, vorwiegend unter 40 Jahren mit isolierter Struma oder Struma und Ophthalmopathie, zugeführt werden.

Etwa 18 % der Patienten wurden abschließend mit Radiojod behandelt, sie waren alle über 35 Jahre und zeigten bei einem leichten Vorherrschen der 51 bis 60 jährigen mit isolierter Struma prinzipiell alle Hyperthyreoseformen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALEXANDER, W.D., R.MCG. HARDEN, J. SHIMMINS:

Thyroidal suppression by triiodthyronine as a guide of treatment of thyreotoxicosis with antithyroid drugs.
Lancet (1966) II, 1041

2. CASSIDY, C.E.:

Thyroid suppressiontest as index of outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs.
Metabolism 19 (1970), 745

3. EMRICH, D., B. WEINHEIMER:

Schilddrüse 1979
Elsevier /North-Holland
Ltd Shannon 1980

4. FINKE, R., P. KOTULLA, B. WENZEL, U. BOGNER, H. MEINHOLD, H. SCHLEUSENER:

Klinische Bedeutung der Bestimmung von schilddrüsenstimulierenden Antikörpern.
Dtsch. med. Wschr. 106 (1981), 38

5. GREBE, S.F., K. SCHULTIS:

Die Therapie der Schilddrüsenerkrankungen. Therapie der Hyperthyreose (I).
Med. Welt 22 (1971), 1773

6. HACKENBERG, K.:

Der Suppressionstest zur Erkennung einer Remission nach thyreostatischer Therapie. Diskussionsunterlagen zur Jahrestagung der Sektion Schilddrüse der Dtsch. Ges. f. Endokr.
Berlin-West, 5.-6.12.1980, 83

7. HEBERLING, H.J., W. HEILMANN, D. LOHMANN:

Ist eine prognostische Aussage über das Erreichen einer Remission bei der konservativen Hyperthyreosetherapie möglich? Ergebnisse einer retrospektiven Studie.
Endokrinologiekongreß Halle, 28.-30.9.1981, 97

8. HERRMANN, J.:

Thyreostatika
Med. Klinik 73 (1978), 1146

9. HERRMANN, J., H.L. KRÜSKEMPER:

Gefährdung von Patienten mit latenter und manifester Hyperthyreose durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel und Medikamente.
Dtsch. med. Wschr. 103 (1978), 1434

10. HÖFER, R.:

Ein Therapiekonzept für Schilddrüsenerkrankungen mit Hyperthyreose in:
Schilddrüse 1981, Hrsg.: P.C. SCRIBA, K.-H. RUDORFF, B. WEINHEIMER, Thieme, Stuttgart 1982, 1

11. HORN, K.:

Trijodthyronin: Bestimmung und pathophysiologische Bedeutung
Urban & Schwarzenberg 1976

12. HORST, W., CH. GLANZMANN:

Die endokrine Ophthalmopathie aus der Sicht des Nuklearmediziners und des Radiotherapeuten
Klin. Mbl. Augenheilkunde 174 (1979), 969

13. HORSTER, F.A., C. BÖHM:

Zur Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten
scripta medica merck, 9. Aufl. 1980

14. HORSTER, F.A.:

Nuklearmedizinische Aspekte beim M. Basedow und anderen Hyperthyreoseformen.
Chirurg 51 (1980), 615

15. HORSTER, F.A.:

Aktuelle Therapie von Schilddrüsenkrankheiten in der Praxis
Monatskurse Ärztl. Fortbildung 31 (1981), 571

16. HORSTER, F.A.:

Schilddrüsenkrankheiten, Diagnose und Therapie in der Praxis
Dtsch. Ärzte-Verlag, 2. Aufl. 1981

17. KLEIN, E.:

Die Schilddrüse. Diagnostik und Therapie ihrer Krankheiten
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2. Aufl. 1978

18. KLEINAU, E.:

Läßt der T3-Suppressionstest während antithyreoidaler Behandlung von Hyperthyreosen eine prognostische Aussage zu ?
Dtsch. Ges.-Wesen 31 (1976), 359

19. KRÜSKEMPER, H.L., K.-H. RUDORFF, J. HERRMANN:

Schilddrüsenhormone
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), 526

20. MENG, W.:

Schilddrüsenerkrankungen
VEB Gustav-Fischer Verlag, 2. Aufl. 1978

21. MENG, W., E. MÄNNCHEN, H. STÖWHAS, S. MENG, M. VENTZ, R. HAMPEL:

Prüfung der Schilddrüsenregulation- ein Hilfsmittel

bei der Führung der medikamentösen Hyperthyreosebehandlung
Dtsch. Ges.-Wesen 30 (1975), 2187

22. MENG, W., S. MENG, H. STÖWHAS, E. MÄNNCHEN, R. HAMPEL, M. VENTZ:

Thyreoglobulin-Antikörper (TAK) und Rezidivhäufigkeit nach thyreostatischer Langzeitbehandlung der diffusen Hyperthyreose
Dtsch. Ges.-Wesen 36 (1981), 2187

23. MENG, W., B. STRECKENBACH, M. VENTZ, R. HAMPEL, G. KIRSCH, E. MÄNNCHEN, S. MENG:

Varianten der Regulationsprüfung bei der Hyperthyreosetherapie
Radiobiol. Radiother. 23 (1982), 91

24. MENG, W., H. STÖWHAS, E. MÄNNCHEN, B. STRECKENBACH, A. WEBER, M. VENTZ, S. MENG, R. HAMPEL:

Zur Optimierung der thyreostatischen Therapie bei Hyperthyreose - eine prospektive Studie in:
Schilddrüse 1981 , Hrsg.: P.C. SCRIBA, K.-H. RUDORFF, B. WEINHEIMER, Thieme, Stuttgart 1982, 67

25. MENG, W., H. STÖWHAS, E. MÄNNCHEN, A. WEBER, M. VENTZ, R. HAMPEL, S. MENG, B. JÄGER:

Prospektive Studie zur Erkennung einer Remission und zur Einschätzung der Prognose bei thyreostatisch behandelter Hyperthyreose
Dtsch. Ges.-Wesen 38 (1983), 365

26. MENG, W., S. MENG, H. STÖWHAS, E. MÄNNCHEN, M. VENTZ, R. HAMPEL:

Ergebnisse der thyreostatischen Langzeittherapie der Hyperthyreose - Einfluß der Struma, der Orbitopathie und der Behandlungsdauer
Dtsch. Ges.-Wesen 37 (1982), 1956

27. MILLER, J.M., R.C. HORN, M. BLOCK:

The evolution of toxic nodular goiter
Arch. int. Med. 113 (1964), 72

28. MORGNER, K.D., K.H. GILLICH, H.L. KRÜSKEMPER, U. ZEIDLER:

Dosierungsprobleme bei thyreostatischer Initialbehandlung der diffusen Hyperthyreose mit Methylmercaptoimidazol
Med. Klinik 68 (1973), 1038

29. OBERDISSE, K. in:
OBERDISSE, K., E. KLEIN, D. REINWEIN (Hrsg.):

Die Krankheiten der Schilddrüse
Thieme, Stuttgart, 2. Aufl. 1980

30. PFANNENSTIEL, P.:

Methoden und ihr stufenweiser Einsatz bei der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen
Int. Welt 2 (1979), 99

31. PICKARDT, C.R.:
Behandlung der Hyperthyreose vom Typ des M. Basedow
Dtsch. med. Wschr. 103 (1978), 959

32. PICKARDT, C.R.:

Endokrine Ophthalmopathie
Med. Klinik 75 (1980), 570

33. PSCHYREMBEL, W.:

Klinisches Wörterbuch
Walter de Gruyter, Berlin-New York 1977

34. REINWEIN, D.:

Therapie der Hyperthyreose
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971), 1640

35. REINWEIN, D.:

Diagnostik der endokrinen Ophthalmopathie. Therapie der endokrinen Ophthalmopathie
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979), 758, 792

36. RUDORFF, K.-H., J. HERRMANN, F.A. HORSTER, H.L.KRÜSKEMPER:

Verfahren und methodische Voraussetzungen der Schilddrüsenhormonbestimmung im Serum
Nuklearmed. 2 (1979), 2

37. SCHATZ, H.:

Methodik und Wertigkeit der Bestimmung von Schilddrüsenantikörpern
Nuklearmed. 2 (1979), 40

38. SCHICHA, H., D. EMRICH:

Immunogene und nicht-immunogene Hyperthyreose
Dtsch. med. Wschr. 108 (1983), 6

39. SCHLEUSENER, H., G. SCHERNTHANER, W.R. MAYR, P. KOTULLA, U. BOGNER, R. FINKE:

Ergebnisse der thyreostatischen Therapie in:
Schilddrüse 1981, Hrsg.: P.C. SCRIBA, K.-H. RUDORFF, B. WEINHEIMER, Thieme, Stuttgart 1982, 1

40. SCHLEUSENER, H.:

Diagnostische Verfahren zur Erkennung der Hyperthyreose und der "endokrinen" Orbitopathie
Int. Welt 2 (1979), 40

41. SCHLEUSENER, H.:

Neuere Aspekte der medikamentösen Behandlung der Basedow-Hyperthyreose
Therapiewoche 32 (1982), 1002

42. SCHMIDT, K.J., G. ROTHENBUCHNER, H.H. REISER, K. DIEHL, H. SCHUSTER, K. LAGEMANN, U. HERZBERG:

Klinische Erfahrungen und therapeutische Ergebnisse bei 3956 Strumapatienten
Therapiewoche 30 (1980), 4201

43. SCHULZ, F.:

Die thyreostatische Therapie der Hyperthyreose
Akt. Endokrin. Stoffw. 1 (1980), 113

44. SCHUMM, P.M., K.H. USADEL, F. SCHULZ, J. SCHUMANN, K. SCHÖFFLING:

Konservative Therapie der Hyperthyreose
Dtsch. med. Wschr. 106 (1982), 43

45. SCRIBA, P.C., C.R. PICKARDT, F. SPELSBERG, H.G. HEINZE, B. LEISNER:

Hyperthyreose
Med. Forum Nr. 10/80

46. SCRIBA, P.C., K.-H. RUDORFF, B. WEINHEIMER (Hrsg.):

Schilddrüse 1981
Thieme, Stuttgart 1982

47. SEIF, F.J., F. HENI:

Zur Pathogenese des M. Basedow. Versuch einer immunologischen Interpretation
Med. Welt 28 (1977), 509

48. SEIF, F.J., G. STÖCKLE:

Thionamidtherapie der Basedowhyperthyreose und schilddrüsenstimulierende Autoantikörper (TSAb) in: Schilddrüse 1981, Hrsg.: P.C. SCRIBA, K.-H. RUDORFF, B. WEINHEIMER, Thieme, Stuttgart 1982, 83

49. Stadieneinteilung der endokrinen Ophthalmopathie der Sektion Schilddrüse der Dtsch. Ges. f. Endokr.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 2249

50. STEINER, H. (Hrsg.):

Die Therapie der Schilddrüsenerkrankungen
Sanabo, Salzburg 1978

51. STUDER, H., H.R. HUNZIKER, C. RUCHTI:

Morphologic and functional substrate of thyreotoxicosis caused by nodular goiters
Amer. J. Med. 65 (1978), 227

52. TEUBER, J., K. HELMKE, E. MÄSER, H. SCHATZ, M. SOMMER, K. FERDERLIN:

Neuere Vorstellungen zur Immunregulation bei autoimmunen Formen von Schilddrüsenerkrankungen - eine Hypothese zur Bedeutung der autoidiotypischen Thyreoglobulin-Antikörper in:
Schilddrüse 1981, Hrsg.: P.C. SCRIBA; K.-H. RUDORFF, B. WEINHEIMER, Thieme, Stuttgart 1982, 497

53. YAMAMOTO, M., T. IGARASKI, S. KIMURA, S. TSUKAMOTO, E. OGATA:

Thyroid suppressiontest and outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs and triiodothyronine
J. clin. Endocr. Metab. 48 (1979), 72

54. WERNER, C.:

Zur Diagnostik und medikamentösen Therapie der Hyperthyreose
Dissertation Universität Düsseldorf (1978)

Herrn Professor Dr. F.A.Horster danke ich herzlich für die Überlassung des Themas; er stand mir während der Durchführung der Arbeit jederzeit mit freundlichem Rat zur Seite.

Lebenslauf

Angela Petra Paulini

1. Mai 1958	geboren in Leverkusen
64 -68	Besuch der Gemeinschaftsgrundschule in Leverkusen-Bürrig
68 -77	Besuch des Lise-Meitner-Gymnasiums in Leverkusen
77 -83	Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf
November 83	Abschluß des Studiums mit Ablegung des Dritten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
Dezember 83	Approbation als Arzt
April 84	Beginn der ärztlichen Tätigkeit als chirurgische Assistenzärztin im Hamburgischen Krankenhaus, Bad Bevensen

Druck u. Verarbeitung: Hundt Druck GmbH
Zülpicher Str. 220, 5000 Köln 41, Tel. (02 21) 44 41 52 / 42 61 57